

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202490761** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.09.04**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 47/20* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.09.21**

---

(54) **АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ЗАМЕДЛЕННЫМ  
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

---

(31) **63/246,446; 63/310,884**

(32) **2021.09.21; 2022.02.16**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2022/076186**

(87) **WO 2023/046731 2023.03.30**

(71) Заявитель:

**ЛАБОРАТОРИОС**

**ФАРМАСЕУТИКОС РОВИ, С.А. (ES)**

(72) Изобретатель:

**Гутьерро Адуриз Ибон, Франко**

**Родригес Гильермо (ES)**

(74) Представитель:

**Мягкова Е.Н. (RU)**

---

(57) Предложена длительно действующая инъекционная композиция с длительным высвобождением, содержащая по меньшей мере препарат, растворитель и сополимер ПМГК. Композиция демонстрирует улучшенную фармацевтическую эффективность благодаря использованию предпочтительных по распределению размера частиц сортов полимера ПМГК.

---

**A1**

**202490761**

**202490761**

**A1**

## **АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Настоящая патентная заявка относится к инъекционной композиции с замедленным высвобождением для применения при введении антипсихотического препарата рисперидона и при лечении заболеваний, поддающихся лечению рисперидоном или палиперидоном. Композиция, в частности, подходит для внутримышечного введения и формирования *in situ* имплантата, высвобождающего рисперидон на протяжении около 28 суток и более. Композиция проявляет пониженную агломерацию при разведении и сокращенное время разведения и содержит особенно предпочтительные по распределению размера частиц сорта ПМГК.

### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Рисперидон и его первичный активный метаболит 9-ОН-рисперидон (палиперидон) показаны для лечения психических нарушений, таких как шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство и биполярная мания. Рисперидон можно вводить перорально в виде коммерчески доступных лекарственных форм – таблеток, растворов или таблеток, распадающихся в полости рта.

Известны ДДИ композиции депо: из патента US 8,221,778 на имя Siegel et al. (соответствующего публикации WO 2005/070332), из патентов US 5,688,801, US 6,803,055, US 5,770,231, US 7,118,763, US 4,389,330 на имя Dunn, патентов US 4,530,840, US 6,673,767 на имя Brodebeck, патента US 6,143,314 на имя Chandrashekar, публикаций WO 2004/081196, WO 2001/035929, WO 2008/153611 A2 на имя QLT USA, публикаций WO 2000/024374, WO 2002/038185, WO 2008/100576, WO 2011/151355 A1 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., публикации WO 2011/42453, патента US 10085936 на имя Gutierrez Aduriz, патента US 10463607 на имя Gutierrez Aduriz, патента US 10182982 на имя Gutierrez Aduriz, заявки US 2020/0085728 A1 на имя Gutierrez Aduriz, заявки EP 2394664 A1 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., публикации WO 2011/151355 A1 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., патента US 10058504 на имя Gutierrez Aduriz, патента US 10881605 на имя Gutierrez Aduriz, патента US 10195138 на имя Gutierrez Aduriz, заявки US 2021/0077380 A1 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., заявки EP 2394663 A1 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., публикации WO 2011/151356 A2 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., патента US 10350159 на имя Gutierrez Aduriz, заявки US 2019/0328654 A1 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., заявки EP 2529757 A1 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., публикации WO 2013/178811 A1 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., патента US 10335366 на имя Gutierrez Aduriz, заявки US 2019/0254960 A1 на

имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., патента US 11007139 на имя Gutierro Aduriz, заявки EP 2529756 A2 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., публикации WO 2013/178812 A1 на имя Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A., заявки US 2008/0287464 A1 на имя Wright, заявки US 2009/0264491 A1 на имя McKay, заявки US 2004/0010224 A1 на имя Bodmeier, заявки US 2007/0077304 A1 на имя Luk, заявки US 2010/0015195 A1 на имя Jain, заявки US 2010/0266655 A1 на имя Dadey, публикации WO 95/29664 на имя Alkermes, публикации WO 2004/011054 A2 на имя Alza, публикации WO 2007/041410 A2 на имя Luk, публикации WO 2008/059058 A1 на имя Bourges, публикации WO 2010/018159 A1 на имя Schoenhammer.

Два таких ДДИ препарата, содержащих рисперидон, были зарегистрированы FDA США.

РИСПЕРДАЛ КОНСТА® (заявка на регистрацию нового препарата N021346; дозировки – 12,5 мг/флакон, 25 мг/флакон, 37,5 мг/флакон и 50 мг/флакон; US 6596316, US 6379703, US 6194006, WO 2000/40221) представляет собой содержащую рисперидон лекарственную форму в виде микрочастиц ПМГК для внутримышечного введения и предназначен для доставки терапевтических уровней рисперидона с возможностью введения два раза в неделю. Тем не менее, в связи с латентной фазой, характерной для препаратов на основе микрочастиц, в первые недели после первого введения пациенту приходится дополнительно ежедневно принимать рисперидон перорально, т. е. требуется дополнительный пероральный прием препарата. Приблизительно через три недели после однократного внутримышечного введения препарата РИСПЕРДИЛ КОНСТА® и сопутствующего ежедневного перорального приема рисперидона микросферы высвобождают в системное кровообращение достаточное количество рисперидона, позволяющее пациенту прекратить дополнительный ежедневный пероральный прием препарата. Тем не менее, этот период дополнительного перорального приема препарата сопряжен с риском несоблюдения режима лечения. Кроме того, одновременный прием двух доз препарата сопряжен с потенциальным риском возникновения нежелательных явлений, таких как нестабильная концентрация и токсичность лекарственной формы.

ПЕРСЕРИС® (заявка на регистрацию нового препарата N210655; дозировки – 90 мг и 120 мг на дозу; US 9180197, US 9186413, US 9597402, US 10010612, US 10058554, US 10376590, US 10406160) представляет собой содержащую рисперидон лекарственную форму с замедленным высвобождением, предназначенную для подкожного введения в подкожно-жировую клетчатку.

Еще один ДДИ препарат, содержащий рисперидон, все еще находится на стадии клинической оценки для лечения шизофрении: Correll et al. (NPJ Schizophrenia (Nov. 25, 2020), 6:37), Edison Investment Research Limited ("Doria Phase III Trial hits primary endpoint, Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A. 19 марта 2019 г., [www.edisongroup.com/publication/doria-phase-iii-trial-hits-primary-endpoint/23705/](http://www.edisongroup.com/publication/doria-phase-iii-trial-hits-primary-endpoint/23705/)),

NCT02086786, NCT03160521, NCT01788774, NCT01320410, NCT03870880, NCT03160521, NCT01788774 и Anta et al. (Newer formulations of risperidone: remarks about Risperidone ISM™ in CNS Drugs (Sep. 5, 2020; doi.org/10.1007/s40263-020-00762-0). Состав препарата в этих публикациях не раскрыт.

В патенте U.S. 6,331,311, выданном на имя Brodbeck, также раскрыты инъекционные композиции депо, содержащие биосовместимый полимер, такой как ПМГК, растворитель, такой как N-метил-2-пирролидон, и полезное вещество, такое как лекарственный препарат, дополнительно содержащие эмульгатор, такой как многоатомные спирты. Тем не менее, раскрытые композиции не обеспечивают удовлетворительную эффективность при использовании рисперидона в качестве полезного вещества.

В патенте U.S. 4,938,763, выданном на имя Dunn et al., раскрыт способ формирования *in situ* инъекционного имплантата. Биоразлагаемый полимер или сополимер, растворенный в смешивающемся с водой растворителе с биологически активным веществом растворяют или диспергируют в полимерном растворе. При контакте полимерного раствора с биологическими жидкостями растворитель диффундирует, и полимер затвердевает, таким образом заключая препарат в полимерной матрице. Несмотря на то, что в патенте Dunn et al. раскрыто применение смешивающихся с водой растворителей для получения формирующихся *in situ* полимерных имплантатов, в нем раскрыт ряд полимеров и растворителей с указанием пропорций различных ингредиентов, которые не обеспечивают получение удовлетворительного имплантата с соответствующими характеристиками высвобождения, в частности, если имплантат содержит рисперидон в качестве действующего вещества.

В нем не отражена связь размера частиц сополимера ПМГК, используемого в инъекционных композициях с замедленным высвобождением, с получением композиции ДДИ с замедленным высвобождением путем разведения порошка, т. е. смешивания растворителя с порошкообразным препаратом и порошкообразным сополимером ПМГК.

При разведении и клинической оценке ДДИ композиций депо сравнения, содержащих ДМСО, ПМГК и рисперидон, авторы настоящего изобретения установили в неопубликованной работе важное потенциальное фармацевтическое ограничение. Было установлено, что при разведении порошка путем смешивания ДМСО с порошкообразной смесью ПМГК и рисперидона происходила агломерация порошка, связанная с потенциальными недостатками в условиях клинического применения, например, задержкой применения и/или неполным растворением полимера ПМГК перед введением и т. д. Особую проблему представляет неполное растворение ПМГК за заданное время смешивания в клинике перед введением, поскольку оно может оказывать негативное влияние на эффективность (высвобождения препарата) соответствующего твердого имплантата с возможностью изменения профиля действующего вещества в плазме и ухудшения его эффективности.

Было бы желательно предоставить комплект для получения инъекционной композиции с замедленным высвобождением (или длительно действующей инъекционной композиции депо), в котором агломерация порошкообразного ПМГК и рисперидона при смешивании с ДМСО понижена или устранена и в котором скорость растворения порошкообразного ПМГК является максимальной. Другими словами, необходимое время полного растворения ПМГК снижено или минимизировано. Такой комплект и соответствующие порошкообразные материалы способствовали бы минимизации или снижению соответствующих недостатков в клинических условиях.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предназначено для преодоления недостатков и/или предложения усовершенствований по сравнению с другими инъекционными композициями с замедленным высвобождением, содержащими рисперидон и/или палиперидон. Настоящее изобретение включает в себя инъекционные композиции с замедленным высвобождением или композиции депо, имплантаты, сформированные из упомянутых инъекционных композиций с замедленным высвобождением, способы формирования (получения) упомянутых имплантатов, комплекты, содержащие компоненты, используемые для формирования упомянутых инъекционных композиций с замедленным высвобождением, способы получения упомянутых инъекционных композиций с замедленным высвобождением, способы терапевтического применения упомянутых композиций, имплантатов или комплектов, способы применения рисперидона и/или палиперидона путем введения упомянутых инъекционных композиций с замедленным высвобождением и способы лечения заболеваний, состояний или нарушений, восприимчивых к терапии рисперидоном и/или палиперидоном, путем введения упомянутых инъекционных композиций с замедленным высвобождением.

Настоящее изобретение предлагает усовершенствованную длительно действующую инъекционную (ДДИ) композицию депо для доставки рисперидона или другого антипсихотического препарата. Композиция содержит усовершенствованный сорт полимера ПМГК, имеющий распределение размера частиц, которое обеспечивает преимущество (демонстрирует повышенную эффективность) по сравнению с сортами ПМГК, используемыми в составе других инъекционных композиций с замедленным высвобождением.

Настоящее изобретение относится к содержащей рисперидон или палиперидон композиции, подходящей для формирования *in situ* одного или нескольких внутримышечных имплантатов, способных непрерывно поддерживать требуемые уровни действующего вещества (представляющего собой рисперидон и/или палиперидон) в плазме на протяжении около 28 суток или 28 +/- 5 суток, или 28 +/- 4 суток, или 28 +/- 3 суток, или 28 +/- 2 суток, или 28 +/- 1 суток, или около 26-33 суток, или около 28-33 суток. Кроме того, композиция демонстрирует улучшенную фармацевтическую эффективность.

Термин «имплантат» в контексте настоящего изобретения относится к композициям, основанным на формировании твердой стабильной системы полимерной матрицы, в которую включены частицы лекарственного препарата. Этот термин используется во избежание путаницы с термином «микрочастицы», которым обычно обозначаются полимерные микрочастицы, полученные способами выпаривания растворителя или сушки распылением. Композиции по изобретению содержат частицы препарата, суспендированные в полимерном растворе, которые включаются в твердую полимерную матрицу *in situ* в момент введения по мере диффузии растворителя и осаждения полимера с формированием матрицы, содержащей частицы препарата. Термин «имплантат» в контексте настоящего изобретения относится к композиции депо или композиции с замедленным высвобождением, поскольку композиция по настоящему изобретению представляет собой инъекционную композицию депо, в частности, инъекционную композицию с замедленным высвобождением, которая при введении формирует депо с замедленным высвобождением. ДДИ композиция депо также рассматривается как инъекционная суспензия (или инъекционная композиция с замедленным высвобождением), содержащая частицы рисперидона, суспендированные в полимерном растворе ДМСО и ПМГК, в которой ДДИ композиция депо после введения формирует композицию или депо (имплантат) с замедленным высвобождением. Термины «депо», «замедленное высвобождение», «пролонгированное высвобождение» или «длительное высвобождение», используемые взаимнообразно в контексте настоящего изобретения, относятся к композиции, содержащей частицы препарата, суспендированные в полимерном растворе, которые включаются в твердую полимерную матрицу *in situ* в момент введения по мере диффузии растворителя и осаждения полимера с формированием матрицы, содержащей частицы препарата, и/или относятся к композиции, формирующей депо, из которого препарат высвобождается длительным или замедленным образом. Таким образом, для задачи настоящего изобретения термины «депо», «замедленное высвобождение», «пролонгированное высвобождение» или «длительное высвобождение» используются в настоящем документе взаимозаменяемым образом и имеют одинаковое значение.

После введения инъекционная композиция депо или композиция с замедленным высвобождением обеспечивает достижение терапевтических уровней действующего вещества в плазме с самого начала и на протяжении периода, составляющего по меньшей мере около 28 суток. При этом для достижения целевой равновесной концентрации действующего вещества в плазме не требуется дополнительный пероральный прием рисперидона или палиперидона, а также не требуется пероральный прием нагрузочных доз рисперидона или палиперидона. В отличие от применения других ДДИ (длительно действующих инъекционных) композиций депо, содержащих рисперидон, композиция по изобретению также обеспечивает преимущество, состоящее в возможности

поддержания терапевтических уровней концентрации действующего вещества в плазме по завершении режима перорального приема рисперидона путем введения ДДИ композиции депо по настоящему изобретению. Кроме того, в отличие от других ДДИ композиций депо, содержащих рисперидон, композиция по изобретению также обеспечивает преимущество, состоящее в возможности поддержания терапевтических уровней концентрации действующего вещества в плазме по завершении режима введения ДДИ композиции депо путем перорального приема однократных доз рисперидона. Терапевтические уровни действующего вещества обеспечиваются с первых до последних суток периода введения.

В изобретении используется режим внутримышечного введения 75-100 мг или 25-150 мг рисперидона (в виде ДДИ композиции депо по настоящему изобретению) около одного раза в 28 суток. При этом дополнительный пероральный прием рисперидона в отличие от препарата РИСПЕРДАЛ КОНСТА не требуется. Он обеспечивает достижение терапевтически эффективных уровней концентрации рисперидона в плазме с первых суток введения (в течение 2-24 часов или 8-24 часов после введения) и на протяжении периода около 27-31 суток или около 27-29 суток в отличие от препаратов РИСПЕРДАЛ КОНСТА и ПЕРСЕРИС.

Улучшенная эффективность комплекта, инъекционной композиции с замедленным высвобождением и соответствующего имплантата была достигнута путем регулирования распределения размера частиц полимера ПМГК. *Априори* предполагалось, что распределение размера частиц не оказывает влияния на эффективность комплекта, ДДИ композиции депо или сформированного из нее имплантата, поскольку полимер предположительно полностью растворяется в растворителе при получении инъекционной композиции перед введением. Тем не менее, авторы изобретения установили, что размер частиц полимера на самом деле оказывает влияние на растворение смеси ПМГК/препарата и клиническую пригодность ДДИ композиции депо, а также может оказывать влияние на высвобождение препарата из соответствующего имплантата, сформированного после введения ДДИ композиции депо. Важно отметить, что для композиций данного типа требуется быстрое и полное разведение перед введением.

Сополимер ПМГК (полимер молочной и гликолевой кислот), используемый в изобретении, имеет следующее распределение размера частиц: а) распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>; б) распределение размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; с) распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм, и не

более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>; d) распределение размера частиц по массе с содержанием не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>; e) распределение размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа и с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; f) распределение размера частиц по объему с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; g) D50 около 50-150 мкм; h) D10 около 10-50 мкм; i) D90 около 170-300 мкм; j) D50 около 50-150 мкм, D10 около 10-50 мкм, D90 около 170-300 мкм. Изобретением предусматривается использование сортов ПМГК, имеющих распределение размера частиц, представляющее собой комбинацию двух и более указанных вариантов.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения ПМГК имеет следующее распределение размера частиц по массе: D10 в диапазоне от около 10 мкм до около 50 мкм, D50 в диапазоне от около 50 мкм до около 150 мкм, D90 в диапазоне от около 170 мкм до около 300 мкм.

В некоторых вариантах осуществления полимер ПМГК отсортирован по размеру, т. е. просеян и/или измельчен, для достижения требуемого распределения размера частиц. Подходящие способы измельчения включают в себя, например, тонкое измельчение, размол, молотковое измельчение, дробление, растирание и/или измельчение в порошок ПМГК.

Изобретение также предлагает порошкообразную смесь препарата и сополимера ПМГК, в которой препарат представляет собой рисперидон, палиперидон или их смесь, и сополимер ПМГК имеет распределение размера частиц по массе и/или распределение размера частиц по объему, описанные в настоящем документе. Порошкообразная смесь может быть помещена в герметичный контейнер, который в некоторых случаях дополнительно включен в фармацевтический комплект. Смесь может быть стерильной, например, стерилизованной бета- или гамма-излучением.

Смесь препарата и ПМГК может содержать от около 25 мг до около 150 мг, от около 25 мг до около 125 мг, от около 25 мг до около 100 мг, от около 50 мг до около 150 мг, от около 50 мг до около 125 мг, от около 50 мг до около 100 мг, от около 75 мг до около 150 мг, от около 75 мг до около 125 мг, от около 75 мг до около 100 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг или около 150 мг препарата, который может представлять собой рисперидон, палиперидон или их комбинацию.

ПМГК может представлять собой стерильный биоразлагаемый термопластичный полимер с соотношением мономеров молочной кислоты к гликолевой (т. е. лактида к гликолиду) от около 50:50 до около 75:25, от около 45:55 до около 75:25, от около 45:55 до около 80:20, от около 65:35 до около 80:20,



от около 70:30 до около 80:20; от около 50:50 до около 65:35 или от около 65:35 до около 75:25, от около 45:55 до около 55:45 или от около 48:52 до около 52:48, или около 50:50, т. е.  $50:50 \pm 10\%$ , или  $75:25 \pm 10\%$ . ПМГК содержит кислотную концевую группу или может содержать блокированные концевые группы. Блокированная концевая группа может представлять собой сложноэфирную группу. ПМГК может быть стерилизован бета- или гамма-излучением, или ПМГК стерилизуется в форме раствора, а также может быть стерилизован путем фильтрации.

ПМГК в составе композиции может иметь характеристическую вязкость в диапазоне 0,20-0,60 дл/г, около 0,3-0,58 дл/г, около 0,30-0,55 дл/г, около 0,36-0,52 дл/г, около 0,40-0,58 дл/г, около 0,36-0,43 дл/г или около 0,46-0,51 дл/г, измеренную в хлороформе при 25°C или 30°C в концентрации 0,1% в/о или 0,5% в/о с использованием стеклянного капиллярного вискозиметра Уббелоде типоразмера 0с или 0b или в хлороформе при 30°C в концентрации 0,5% в/о с использованием стеклянного капиллярного вискозиметра Кэннон-Фенске типоразмера 25 (ФСША <911> – капиллярные методы измерения вязкости или Евр. фарм. 2.2.9 – метод капиллярного вискозиметра). В некоторых вариантах осуществления ПМГК стерилизован.

Отношение масс рисперидона и (ПМГК + рисперидон), выраженное в процентах массы рисперидона от общей массы рисперидона с ПМГК, обычно составляет около 15-40% по массе, около 25-35% по массе, около 30-35%, около 31-35%, около 32-34% или около 33% по массе.

Изобретение также предлагает фармацевтический комплект, содержащий первый контейнер и второй контейнер, в котором: а) упомянутый первый контейнер содержит ДМСО; б) упомянутый второй контейнер содержит препарат и ПМГК; в котором упомянутый препарат представляет собой рисперидон, палиперидон или их комбинацию, а упомянутый ПМГК имеет распределение размера частиц и соотношение мономеров, описанные в настоящем документе. ДДИ композиция депо образуется при смешивании содержимого контейнеров.

В другом варианте осуществления фармацевтический комплект содержит первый контейнер, второй контейнер и третий контейнер, причем: а) упомянутый первый контейнер содержит ДМСО; б) упомянутый второй контейнер содержит препарат, выбранный из рисперидона, палиперидона или их комбинации; с) упомянутый третий контейнер содержит порошкообразный ПМГК, имеющий распределение размера частиц и соотношение мономеров, описанные в настоящем документе. ДДИ композиция депо образуется при смешивании содержимого контейнеров.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический комплект содержит около 75 мг препарата (который представляет собой рисперидон, палиперидон или их смесь), около 350 мг ДМСО и около 150 мг ПМГК с молярным соотношением мономеров Л:Г от около 45:55 до около 55:45 (или около 50:50) и распределением размера частиц, описанным в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический комплект содержит около 100 мг препарата (который представляет собой рisperидон, палиперидон или их смесь), около 467 мг ДМСО и около 200 мг ПМГК с молярным соотношением мономеров Л:Г от около 45:55 до около 55:45 (или около 50:50) и распределением размера частиц, описанным в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический комплект содержит избыток компонентов, используемых для получения ДДИ композиции депо.

Для дозировки препарата 100 мг типовой фармацевтический комплект может содержать около 115 мг (или около 100-130 мг, или около 105-125 мг, или около 110-120 мг) препарата (который представляет собой рisperидон, палиперидон или их смесь), около 537 мг (или около 515-560 мг, или около 520-550 мг, или около 530-545 мг) ДМСО и около 230 мг (или около 215-245 мг, или от около 220 до около 235 мг) ПМГК с молярным соотношением мономеров Л:Г от около 45:55 до около 55:45 (или около 50:50) и распределением размера частиц, описанным в настоящем документе.

Для дозировки препарата 75 мг типовой фармацевтический комплект может содержать около 90 мг (или около 75-105 мг, или около 80-100 мг, или около 85-105 мг) препарата (который представляет собой рisperидон, палиперидон или их смесь), около 420 мг (или около 405-435 мг, или около 415-425 мг) ДМСО и около 180 мг (или около 165-200 мг, или около 170-190 мг или около 175-185 мг) ПМГК с молярным соотношением мономеров Л:Г от около 45:55 до около 55:45 (или около 50:50) и распределением размера частиц, описанным в настоящем документе.

Изобретение также предлагает способ получения ДДИ композиции депо, содержащий смешивание компонентов ДМСО, препарата и сополимера ПМГК с получением упомянутой композиции, в которой ПМГК имеет молярное соотношение мономеров Л:Г (мономер лактид : мономер гликолид) от около 45:55 до около 55:45 (или около 50:50) и распределение размера частиц, описанное в настоящем документе. Компоненты могут быть помещены в несколько контейнеров и могут быть включены в фармацевтический комплект.

В некоторых вариантах осуществления ДМСО и ПМГК смешиваются с образованием полимерного раствора, который затем смешивается с препаратом с получением ДДИ композиции депо. Полимерный раствор, не содержащий препарат, может быть стерилизован посредством стерилизующей фильтрации через фильтрующий материал с номинальным размером пор 0,22 мкм или менее, излучения или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления способ получения ДДИ композиции с длительным высвобождением содержит: а) смешивание ДМСО с порошкообразной смесью ПМГК и препарата в течение 10 мин или менее, 5 мин или менее, 4 мин или менее, 3 мин или менее, 2 мин или менее, 1 мин или менее или 30 с или менее с получением упомянутой ДДИ композиции депо, в которой

суспендируется по меньшей мере 80% препарата и в которой полностью растворяется ПМГК. При использовании шприцев в качестве контейнеров смешивание компонентов достигается путем соединения шприцев друг с другом и необходимого количества циклов нажатия/выдвижения соответствующих поршней. В некоторых вариантах осуществления количество нажатий на поршни составляет 200 нажатий (перемещений) или менее, 150 нажатий или менее, 100 нажатий или менее, 75 нажатий или менее или 50 нажатий. Под нажатием подразумевается переход жидкости из одного шприца в другой.

При использовании сортов ПМГК, обладающих характеристиками распределения размера частиц, указанными в настоящем документе, агломерация порошкообразной смеси при смешивании с ДМСО не происходит или является существенно пониженной по сравнению с использованием порошкообразной смеси, содержащей ПМГК с характеристиками распределения размера частиц, выходящими за пределы, описанные в настоящем документе. Соответственно, использование ПМГК, описанного в настоящем документе, обеспечивает намного более быстрое и полное растворение ПМГК по сравнению с достигаемым для других сортов ПМГК.

Перед введением ДДИ композиция депо обычно имеет вязкость (кажущуюся вязкость) в диапазоне около 1,0-7,0 Па·с, около 1,5-7,0 Па·с или около 1,8-6,5 Па·с, измеренную при 25°C способом ротационной вискозиметрии при помощи вискозиметра с конусом и диском с градиентом напряжений сдвига 0,1-300 Па·с (ФСША <912> – ротационные методы измерения вязкости или Евр. фарм. 2.2.10 – ротационный метод измерения вязкости). При отсутствии иных указаний значения кажущейся вязкости композиции (депо) или суспензии с замедленным высвобождением по тексту настоящей спецификации следует понимать как измеренные при 25°C методом ротационной вискозиметрии при помощи вискозиметра с конусом и диском с градиентом напряжений сдвига 0,1-300 Па·с.

В некоторых вариантах осуществления отношение масс ДМСО и препарата может составлять от около 5:1 до около 4:1, от около 4,6:1 до около 4,8:1, от около 4,6:1 до около 4,7:1, около 4,67:1, около 4,66:1 или около 4,68:1, или около 4,66:1.

В некоторых вариантах осуществления содержание ДМСО в ДДИ композиции депо может составлять около 55-65% по массе, около 57-63% по массе, около 60-62% по массе или около 61% по массе от общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ПМГК в ДДИ композиции депо может составлять около 24-50% по массе, около 24-40% по массе, около 25-27% по массе или около 26% по массе (выраженная в процентах массы полимера от общей массы композиции).

В некоторых вариантах осуществления содержание препарата, в частности, рисперидона, в ДДИ композиции депо может составлять около 10-15% по массе, около 11-14% по массе, около 12-14% по массе или около 13% по массе от общей массы композиции.

Общее содержание всех компонентов ДДИ композиции депо составляет 100%.

В некоторых вариантах осуществления перед введением ДДИ композиция депо содержит около 75 мг (или около 65-85 мг, или около 70-80 мг) препарата, ДМСО и ПМГК, причем содержание препарата составляет около 10-15% по массе, содержание ДМСО – около 55-65% по массе, содержание ПМГК – около 24-30% по массе, а ПМГК имеет соотношение мономеров Л:Г от около 45:55 до 55:45.

В некоторых вариантах осуществления перед введением ДДИ композиция депо содержит около 75 мг (или около 65-85 мг, или около 70-80 мг) препарата, ДМСО и ПМГК, причем содержание препарата составляет около 12-14% по массе, содержание ДМСО – около 57-63% по массе, содержание ПМГК – около 25-27% по массе, а ПМГК имеет соотношение мономеров Л:Г от около 45:55 до 55:45.

В некоторых вариантах осуществления перед введением ДДИ композиция депо содержит около 100 мг (или около 85-115 мг, или около 90-110 мг, или около 95-105 мг) препарата, ДМСО и ПМГК, причем содержание препарата составляет около 10-15% по массе, содержание ДМСО – около 55-65% по массе, содержание ПМГК – около 24-30% по массе, а ПМГК имеет соотношение мономеров Л:Г от около 45:55 до 55:45.

В некоторых вариантах осуществления перед введением ДДИ композиция депо содержит около 100 мг (или около 85-115 мг, или около 90-110 мг, или около 95-105 мг) препарата, ДМСО и ПМГК, причем содержание препарата составляет около 12-14% по массе, содержание ДМСО – около 57-63% по массе, содержание ПМГК – около 25-27% по массе, а ПМГК имеет соотношение мономеров Л:Г от около 45:55 до 55:45.

Перед введением и после смешивания ДМСО, препарата и ПМГК препарат может быть частично растворен или по существу полностью не растворен в ДДИ композиции депо. В некоторых вариантах осуществления: а)  $\leq 2,5\%$ ,  $\leq 5\%$ ,  $\leq 7,5\%$ ,  $\leq 10\%$ ,  $\leq 20\%$  препарата растворяется в упомянутой композиции перед введением; б)  $> 0\%$ ,  $\geq 0,5\%$ ,  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  или до около 20% препарата растворяется в упомянутой композиции перед введением. Предполагаются все комбинации по данным вариантам осуществления.

Изобретение также предлагает способ введения препарата, способ, содержащий введение пациенту ДДИ композиции с длительным высвобождением, описанной в настоящем документе. Способ может дополнительно содержать этап формирования упомянутой ДДИ композиции с длительным высвобождением путем смешивания ее соответствующих компонентов. Способ может дополнительно содержать предоставление фармацевтического комплекта, описанного в настоящем

документе. Препарат описан в настоящем документе. Изобретение также предлагает ДДИ композицию депо, описанную в настоящем изобретении, для применения при лечении нуждающихся в лечении пациентов. Кроме того, изобретение предлагает применение ДДИ композиции депо, описанной в настоящем документе, в производстве лекарственного средства.

ДДИ композиция с длительным высвобождением может быть введена внутримышечно или подкожно. Она также может быть введена в подкожно-жировую клетчатку. Предпочтительным является внутримышечное введение в ягодичную или дельтовидную мышцу.

Изобретение также предлагает стабильную ДДИ композицию с длительным высвобождением, подходящую для формирования *in situ* твердого имплантата после введения пациенту, упомянутый имплантат, содержащий от около 75 мг до около 100 мг рисперидона, ПМГК и ДМСО, при этом рисперидон и ПМГК содержатся в первом контейнере, а ДМСО содержится во втором контейнере, при этом концентрация ПМГК составляет от 20% до 50% по массе от массы биосовместимого полимера и растворителя, при этом рисперидон имеет распределение размера частиц по объему с D10 от 10 мкм и более, D50 от 60 до 130 мкм и D90 не более 225 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа, и при этом ПМГК отсортирован по размеру и имеет размер частиц, описанный в настоящем документе.

Изобретение также предлагает способ лечения заболевания, состояния или нарушения, восприимчивого к терапии рисперидоном и/или палиперидоном, способ, содержащий введение нуждающемуся в лечении пациенту ДДИ композиции депо, описанной в настоящем документе. Способ лечения может содержать способ получения ДДИ композиции депо, а также может содержать способ введения ДДИ композиции депо. Изобретение также предлагает ДДИ композицию депо, описанную в настоящем документе, для применения при лечении заболевания, состояния или нарушения, восприимчивого к терапии рисперидоном и/или палиперидоном. Изобретение также предлагает применение ДДИ композиции депо, описанной в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения заболевания, состояния или нарушения, восприимчивого к терапии рисперидоном и/или палиперидоном.

Изобретение предлагает способ лечения заболевания, состояния или нарушения, восприимчивого к терапии рисперидоном и/или палиперидоном, способ, содержащий получение ДДИ композиции с длительным высвобождением и введение ДДИ композиции депо нуждающемуся в лечении пациенту для лечения упомянутого заболевания, нарушения или состояния. Способ может дополнительно содержать этап предоставления фармацевтического комплекта, описанного в настоящем документе. Изобретение предлагает ДДИ композицию депо, описанную в настоящем документе, для применения при лечении заболевания, состояния или нарушения, восприимчивого к

терапии рисперидоном и/или палипериδοном, содержащем получение ДДИ композиции депо и введение ДДИ композиции депо нуждающемуся в лечении пациенту для лечения упомянутого заболевания, нарушения или состояния.

В некоторых вариантах осуществления способ введения содержит: а) предоставление фармацевтического комплекта, содержащего контейнер с ДМСО и контейнер с препаратом и ПМГК, в котором ПМГК имеет распределение размера частиц, описанное в настоящем документе; б) получение ДДИ композиции депо, описанной в настоящем документе, путем смешивания компонентов из контейнеров с получением ДДИ композиции депо; с) введение ДДИ композиции депо пациенту.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения (или терапевтического применения композиции) содержит: а) предоставление фармацевтического комплекта, содержащего контейнер с ДМСО и контейнер с препаратом и ПМГК, в котором ПМГК имеет распределение размера частиц, описанное в настоящем документе; б) получение ДДИ композиции депо, описанной в настоящем документе, путем смешивания компонентов из контейнеров с получением ДДИ композиции депо; с) введение ДДИ композиции с длительным высвобождением нуждающемуся в лечении пациенту.

В способах, вариантах терапевтического применения и комплектах, описанных в настоящем документе, ДМСО, ПМГК и препарат могут быть разделены на два, три или большее количество контейнеров в составе фармацевтического комплекта.

Типовые заболевания, состояния или нарушения включают в себя, например, психоз, бредовый психоз, психотическую депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрению, биполярное расстройство, шизоаффективные расстройства, нешизофренические психозы, синдром Аспергера, синдром Туретта, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства личности, агрессию, депрессию, деменцию, умственную отсталость и поведенческие нарушения при умственной отсталости и аутизме, расстройства аутистического спектра, тревожность, расстройства пищевого поведения, нервную тревожность, бессонницу, идиопатическую дистонию, злоупотребление психоактивными веществами и любую их комбинацию. Лечение острых приступов вышеуказанных заболеваний, состояний и нарушений входит в объем настоящего изобретения. Предпочтительными являются шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство и биполярная мания. Предпочтительной является шизофрения, в частности, шизофрения у взрослых с установленной переносимостью и эффективностью рисперидона при пероральном применении.

Изобретение включает в себя все комбинации аспектов, вариантов осуществления и частей вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Приведенные ниже фигуры приведены для интерпретации задачи настоящего изобретения, но не накладывают никаких ограничений.

Фигура 1. Динамика общей степени высвобождения рисперидона в процентах по времени (в сутках) в испытании на растворение *in vitro* из композиции сравнения, содержащей ПМГК с распределением размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером от 300 мкм и более при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>.

Фигура 2. Динамика общей степени высвобождения рисперидона в процентах по времени (в сутках) из композиции изобретения в испытании на растворение *in vitro*.

Фигура 3. Динамика общей степени высвобождения рисперидона в процентах по времени (в сутках) в испытании на растворение *in vitro* из композиции сравнения, содержащей ПМГК с распределением размера частиц по массе с содержанием по меньшей мере 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>.

Фигура 4. Распределение размера частиц ПМГК композиции изобретения, измеренное методом лазерного дифракционного анализа. Горизонтальная ось – размер частиц в мкм. Вертикальная ось – объем (%), обозначающий процентную долю по объему частиц соответствующего размера, измеренную лазерной дифракцией методом влажной дисперсии в воде с диспергированием путем перемешивания при 3000 об/мин.

На фигурах 5А-5С изображены графики динамики общей степени высвобождения рисперидона в процентах по времени (в сутках) *in vivo* у новозеландских белых кроликов из имплантатов, сформированных из инъекционных композиций. а) ФИГ. 5А – динамика общей степени высвобождения рисперидона в процентах в испытании на растворение *in vivo* из композиции сравнения, содержащей ПМГК с распределением размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером от 300 мкм и более при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>; композиции, содержащей ПМГК (соотношение Л:Г 50:50), ДМСО, рисперидон, полимерный раствор с кажущейся вязкостью 1,30 Па·с, при введении инъекционной композиции в количестве, соответствующем 15 мг рисперидона; б) ФИГ. 5В – динамика общей степени высвобождения рисперидона в процентах в испытании на растворение *in vivo* из композиции, содержащей ПМГК с распределением размера частиц по массе с содержанием не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>; композиции, содержащей ПМГК (соотношение Л:Г 50:50), ДМСО, рисперидон, полимерный раствор с кажущейся вязкостью 1,30 Па·с, при введении инъекционной композиции в количестве, соответствующем 15 мг рисперидона; в) ФИГ. 5С – динамика общей степени высвобождения

рисперидона в процентах в испытании на растворение *in vivo* из композиции сравнения, содержащей ПМГК с распределением размера частиц по массе с содержанием по меньшей мере 70% частиц размером от 300 мкм и более при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>; композиции, содержащей ПМГК (соотношение Л:Г 50:50), ДМСО, рисперидон, полимерный раствор с кажущейся вязкостью 1,30 Па·с, при введении инъекционной композиции в количестве, соответствующем 15 мг рисперидона.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В изобретении используются определенные сорта ПМГК для улучшения фармацевтической эффективности фармацевтического комплекта, используемого для получения соответствующей ДДИ композиции депо, усовершенствования получения соответствующей ДДИ композиции с замедленным высвобождением и улучшения эффективности соответствующего имплантата, формирующегося *in situ* после введения ДДИ композиции депо. Было установлено, что размер частиц ПМГК улучшает его характеристики растворения при смешивании смеси препарата и ПМГК с ДМСО.

Термин «стабильный» в контексте настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции или комплекту, в котором общее содержание посторонних примесей не превышает целевой уровень при хранении композиции или комплекта в течение 6 месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. Термин «стабильный» также относится к фармацевтической композиции или комплекту, в котором характеристическая вязкость сополимера ПМГК не снижается ниже целевого уровня за время хранения при упомянутых условиях. Целевое общее содержание примесей, связанных с разложением рисперидона, не превышает 5% площади, предпочтительно 3% площади, более предпочтительно 2% площади и наиболее предпочтительно 1% площади пика, определенной методом жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) при 260 нм, при условии хранения такой композиции в течение 6 месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. Целевая минимальная характеристическая вязкость ПМГК составляет 0,20 дл/г при хранении в течение 6 месяцев при упомянутых условиях хранения.

Термин «нагрузочная доза» или «нагрузочные дозы» в контексте настоящего изобретения относится к: а) ежедневному пероральному введению дозы препарата пациенту на протяжении нескольких дней, при этом упомянутые нагрузочные дозы являются достаточными для достижения равновесной концентрации действующего вещества в плазме пациента, которая находится в терапевтическом диапазоне, и/или б) введение одной или нескольких доз ДДИ композиции депо, содержащей препарат, перед введением поддерживающей дозы ДДИ композиции депо, содержащей упомянутый препарат, при этом упомянутая одна или несколько доз являются достаточными для



достижения равновесной концентрации действующего вещества в плазме пациента, которая находится в терапевтическом диапазоне, перед введением упомянутой поддерживающей дозы.

Термин «поддерживающая доза» в контексте настоящего изобретения относится к количеству ДДИ композиции депо, содержащей заданное количество препарата, при этом упомянутое количество вводится пациенту при первом (начальном) введении упомянутой ДДИ композиции депо и последующих введениях (примерно раз в 28 суток или примерно раз в месяц) упомянутой ДДИ композиции депо. Упомянутая поддерживающая доза является достаточной для достижения равновесной концентрации действующего вещества в плазме пациента, которая находится в терапевтическом диапазоне, без необходимости во введении нагрузочных доз ДДИ композиции депо, содержащей рисперидон и без необходимости в дополнительном пероральном приеме рисперидона.

Термин «дополнительный пероральный прием» в контексте настоящего изобретения относится к ежедневному пероральному введению дозы препарата пациенту после введения пациенту ДДИ композиции депо по изобретению, содержащей упомянутый препарат.

При отсутствии иных указаний в контексте настоящего изобретения препарат или активный ингредиент, включенный в инъекционную композицию, может присутствовать в форме свободного основания, соли, их аморфных, кристаллических, безводных, гидратированных, оптически чистых, оптически обогащенных или рацемических форм. Комбинации этих различных форм также входят в объем изобретения. Также может быть включено пролекарство, метаболит (палиперидон) или производное препарата.

В некоторых вариантах осуществления солевые формы рисперидона могут быть получены в соответствии с публикацией США № 20040266791, которая включена в настоящий документ посредством ссылки, тем не менее, также могут использоваться другие известные соли.

Термин «пролекарство» в контексте настоящего изобретения означает соединение, которое вводится в неактивной (или не полностью активной) форме и далее превращается в действующее фармакологическое вещество посредством нормальных метаболических процессов. Пролекарство выступает в качестве своего рода «предшественника» предусмотренного препарата, например, рисперидона, палиперидона или другого препарата.

Термин «производное» в контексте настоящего изобретения означает соединение, которое образуется в результате химической модификации исходного соединения таким образом, что «производное» включает в себя практически всю или всю химическую структуру исходного (или основного) соединения. Производное представляет собой соединение, которое образуется из аналогичного соединения или соединения, которое предположительно может быть получено из другого соединения путем замещения одного атома другим атомом или группой атомов. Производное

представляет собой соединение, образованное или полученное из другого соединения и содержащее основные элементы исходного соединения. Производное представляет собой химическое соединение, которое может быть получено из другого соединения аналогичной структуры за один или несколько этапов.

Термин «период введения» в контексте настоящего изобретения относится к количеству суток или недель начиная от первого дня после введения дозы и до по меньшей мере около 28 суток после введения или до введения следующей дозы. В период введения имплантат поддерживает терапевтические уровни концентрации препарата в плазме на протяжении около 4 недель или больше. Период введения может заканчиваться после истечения предварительно заданного количества суток или после снижения уровня препарата в плазме ниже терапевтических уровней.

Термин «период лечения» в контексте настоящего изобретения относится к количеству недель, месяцев или лет, на протяжении которых пациенту вводятся ДДИ композиции с длительным высвобождением по изобретению. Период лечения обычно содержит несколько периодов введения. Периоды введения могут содержаться в периоде лечения последовательным или перекрывающимся образом. Например, сначала вводится первая доза инъекционной композиции, а вторая доза инъекционной композиции может быть введена через определенное время после введения первой дозы таким образом, что для каждой дозы имеется соответствующий собственный период введения, и эти периоды введения перекрываются. Периоды введения обычно являются последовательными или перекрываются не более чем на одни или семь суток.

Внутримышечная доза может быть введена в любую мышцу или группу мышц, общепринятую в фармацевтической отрасли в качестве подходящего места для введения инъекционной композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция вводится в ягодичную и/или дельтовидную мышцу. Композиция также может быть введена в группу четырехглавых мышц. Доза может быть введена пациенту в мышцу в одном месте или разделена на две и большее количество частей и введена в мышцу в двух и более местах. Например, первая часть дозы может быть введена в первую часть ягодичной мышцы, а вторая часть дозы может быть введена во вторую часть ягодичной мышцы пациента. Инъекционная композиция может быть введена пациенту в одном или нескольких местах в один день, и такое введение все равно относится к одному периоду введения. Например, часть дозы может быть введена в первое место введения, а другая часть той же дозы может быть введена в другое место введения. В каждом месте введения образуется изолированный имплантат. Такой режим введения в один день рассматривается как введение одной дозы в одном периоде введения. В качестве альтернативы введение может быть изменено с использованием одного места введения иглы в организм пациента, но нескольких мест введения под кожей, что достигается путем первоначального

введения иглы в кожу и мышцы и введения части дозы с последующим частичным извлечением и переносом иглы в другую часть мышцы без извлечения наконечника иглы из-под кожи и введением другой части дозы в эту другую часть мышцы. Такой режим введения все равно рассматривается как введение одной дозы в одном периоде введения.

Терапевтически эффективное количество инъекционной композиции означает количество инъекционной композиции, содержащее заданную дозу препарата. Соответственно, терапевтически эффективное количество 25-150 мг инъекционной композиции соответствует дозе рисперидона 25-150 мг, таким образом, фактическое вводимое количество ДДИ композиции депо должно быть больше 25-150 мг, фактическое количество инъекционной композиции определяется в соответствии с содержанием препарата в ДДИ композиции депо. Например, доза рисперидона 75 мг в терапевтически эффективном количестве ДДИ композиции депо, содержащей около 13% по массе рисперидона, соответствует терапевтически эффективному количеству около 575 мг упомянутой композиции, содержащей ДМСО, рисперидон и ПМГК. Аналогичным образом доза рисперидона 100 мг в терапевтически эффективном количестве ДДИ композиции депо, содержащей около 13% по массе рисперидона, соответствует терапевтически эффективному количеству около 767 мг упомянутой композиции, содержащей ДМСО, рисперидон и ПМГК.

Несмотря на отсутствие обязательной необходимости, настоящая инъекционная композиция может дополнительно содержать щелочное вещество. Она может включать в себя щелочное вещество с низкой растворимостью в воде, например, ниже 0,02 мг/мл. Щелочное вещество может содержаться с молярным отношением  $>2/5$  (препарат/щелочное вещество), означая возможность присутствия щелочного вещества в молярном избытке относительно препарата. Предпочтительными щелочными веществами являются гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, такие как гидроксид магния или гидроксид алюминия. В связи с ограниченной растворимостью щелочного вещества в воде, распределение размера частиц с  $d$  0,5, например, гидроксида магния, предпочтительно составляет менее 10 мкм.

Композиция по изобретению может быть представлена в форме фармацевтического комплекта, подходящего для формирования *in situ* биоразлагаемого твердого имплантата в организме нуждающегося в нем пациента. В некоторых вариантах осуществления комплект содержит: первый контейнер, содержащий рисперидон, второй контейнер, содержащий биосовместимый полимер ПМГК, и третий контейнер, содержащий ДМСО. При смешивании содержимого третьего контейнера с содержимым второго контейнера образуется полимерный раствор, который затем смешивается с содержимым первого контейнера для получения инъекционной композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления сополимер и препарат (и/или его метаболит и/или

пролекарство) включены в первый контейнер, а ДМСО включен во второй контейнер. В некоторых вариантах осуществления контейнеры представляют собой шприцы, а смешивание их содержимого может осуществляться путем прямого или непрямого соединения с последующим перемещением поршней шприцев вперед и назад. Варианты осуществления изобретения включают в себя варианты осуществления, в которых: а) препарат и/или сополимер содержатся в контейнере в твердой форме до смешивания с растворителем; б) препарат и/или сополимер содержатся в контейнере в форме частиц или лиофилизата до смешивания с растворителем (ДМСО).

Изобретение также предлагает способ получения стабильной ДДИ композиции депо, способ, содержащий смешивание компонентов в течение около 30 с или менее, около 1 минуты или менее, около 2 минут или менее или до около 3 минут перед введением, предпочтительно до около 2 минут перед введением, более предпочтительно до около 1 минуты перед введением для получения композиции. В предпочтительном варианте осуществления композицию приготавливают путем смешивания растворителя (ДМСО) с предварительно приготовленной порошкообразной смесью рисперидона и биосовместимого полимера (ПМГК). В предпочтительном варианте осуществления компоненты смешивают путем перемещения содержимого между двумя устройствами, предпочтительно шприцами, с использованием 200 нажатий (перемещений) или менее, 150 нажатий или менее, 100 нажатий или менее, 75 нажатий или менее или 50 нажатий.

Термин «полимерный раствор» в контексте настоящего изобретения означает текучую композицию, содержащую комбинацию ДМСО и растворенного в нем ПМГК. При отсутствии иных указания значение кажущейся вязкости полимерного раствора или инъекционной композиции приводится в Па·с.

Полимерный раствор имеет кажущуюся вязкость в диапазоне от около 0,5 до около 3,0 Па·с, от около 0,7 до около 3,0 Па·с, от около 0,7 до около 2,0 Па·с, от около 1,5 до около 2,5 Па·с, от около 1,5 до около 2,3 Па·с, от около 1,5 до около 2,1 Па·с,  $1,5-2,1 \pm 10\%$  Па·с,  $1,6-1,9 \pm 10\%$  Па·с или  $1,7-1,8 \pm 10\%$  Па·с, измеренную при 25°C способом ротационной вискозиметрии при помощи вискозиметра с конусом и диском с градиентом напряжений сдвига 0,1-300 Па·с (ФСША <912> – ротационные методы измерения вязкости или Евр. фарм. 2.2.10 – ротационный метод измерения вязкости). Перед введением ДДИ композиция депо имеет кажущуюся вязкость в диапазоне около 1,0-7,0 Па·с, около 1,5-7,0 Па·с или около 1,8-6,5 Па·с. В некоторых вариантах осуществления эти значения могут изменяться в пределах  $\pm 10\%$  от заданных значений. Кажущаяся вязкость может регулироваться прежде всего в соответствии с молекулярной массой (характеристической вязкостью) полимера и концентрацией полимера в инъекционной композиции.

В некоторых вариантах осуществления отношение масс полимерного раствора и препарата, выраженное как отношение массы полимера и растворителя к массе препарата составляет от около 15:1 до около 5:1, от около 12:1 до около 5:1, от около 7:1 до около 6,5:1, от около 6,5:1 до около 6,8:1 или около 6,67:1, около 6,66:1 или около 6,68:1.

В некоторых вариантах осуществления отношение масс полимера и полимерного раствора, выраженное в процентах массы полимера от массы полимера и растворителя, составляет около 25-50%, около 25-35%, около 30-40%, около 28-32% или около 30%.

В некоторых вариантах осуществления отношение масс растворителя (ДМСО) и полимерного раствора, выраженное в процентах массы растворителя от массы полимера и растворителя, составляет около 50-75%, около 65-75%, около 60-70%, около 68-72% или около 70%.

ДДИ композиции с замедленным высвобождением могут дополнительно содержать одно или несколько фармацевтических вспомогательных веществ, подходящих для внутримышечного введения.

После внутримышечного введения ДДИ композиция с замедленным высвобождением формирует *in situ* твердый имплантат в мышечных тканях. В некоторых вариантах осуществления имплантат начинает высвобождать рисперидон в течение около 2 часов после введения для обеспечения быстрого (например, менее 1 суток, менее 18 часов, менее 12 часов, менее 6 часов, менее 3 часов) начала действия и высвобождает его непрерывно на протяжении по меньшей мере около 4 недель. Он обеспечивает поддержание терапевтически эффективных уровней концентрации действующего вещества (рисперидона и 9-ОН-рисперидона (палиперидона)) с первого дня введения на протяжении по меньшей мере около 4 недель.

Выражение «около 50:50», используемое в настоящем описании, относится к соотношению мономеров молочной кислоты к гликолевой кислоте биосовместимого сополимера ПМГК в пересчете на лактидный и гликолидный димеры соответствующих мономеров молочной и гликолевой кислот. Молярное соотношение мономеров Л:Г может иметь стандартную техническую погрешность  $\pm 10\%$ . Для коммерчески доступных сортов сополимеров ПМГК известны незначительные отклонения в фактическом соотношении мономеров даже при заявленном соотношении мономеров 50:50. Например, сополимер, для которого заявлено соотношение мономеров 50:50, может иметь фактическое соотношение мономеров от 45:55 до 55:45 или от 48:52 до 52:48. Соответственно, если в настоящем документе указано соотношение мономеров 50:50 или около 50:50, все соотношения в диапазоне от 45:55 до 55:45 рассматриваются как равнозначные этому значению.

Характеристическая вязкость может быть измерена в хлороформе при 25°C или 30°C в концентрации 0,1% в/о или 0,5% в/о с использованием стеклянного капиллярного вискозиметра

Уббелоде типоразмера 0с или 0b или в хлороформе при 30°C в концентрации 0,5% в/о с использованием стеклянного капиллярного вискозиметра Кэннон-Фенске типоразмера 25 (ФСША <911> – капиллярные методы измерения вязкости или Евр. фарм. 2.2.9 – метод капиллярного вискозиметра). Подходящие сорта сополимеров ПМГК, описанные в настоящем документе (по молекулярной массе, характеристической вязкости и/или молярному соотношению мономера молочной кислоты к мономеру гликолевой кислоты), содержат блокированные концевые группы (такие как сложноэфирная группа, например, лауриловая сложноэфирная группа, метиловая сложноэфирная группа) и выпускаются компаниями EVONIK® (Эссен, Германия), Boehringer Ingelheim (Ингельхайм-на-Рейне, Германия), ALKERMES (Дублин, Ирландия) или SIGMA ALDRICH (Сент-Луис, штат Миссури, США) под торговыми названиями RESOMER®, LAKESHORE BIOMATERIALS™ и MEDISORB®. Поскольку состав некоторых сортов ПМГК с блокированными концевыми группами составляет коммерческую тайну, характер сложноэфирной концевой группы в открытом доступе отсутствует. Тем не менее, эксплуатационные свойства сополимера ПМГК, описанного в настоящем документе, известны и используются для характеристики материала.

ПМГК в составе ДДИ композиции депо может иметь характеристическую вязкость в диапазоне 0,20-0,60 дл/г, около 0,30-0,55 дл/г, около 0,36-0,52 дл/г, около 0,36-0,43 дл/г, около 0,40-0,58 дл/г или около 0,46-0,51 дл/г, измеренную в хлороформе при 25°C или 30°C в концентрации 0,1% в/о или 0,5% в/о с использованием стеклянного капиллярного вискозиметра Уббелоде типоразмера 0с или 0b или в хлороформе при 30°C в концентрации 0,5% в/о с использованием стеклянного капиллярного вискозиметра Кэннон-Фенске типоразмера 25 (ФСША <911> – капиллярные методы измерения вязкости или Евр. фарм. 2.2.9 – метод капиллярного вискозиметра). Если полимер ПМГК полностью растворяется в композиции, кажущуюся вязкость этого полимерного раствора можно измерить в соответствии с ФСША <912> – ротационные методы измерения вязкости или Евр. фарм. 2.2.10 – ротационный метод измерения вязкости.

Полимер ПМГК может быть подвергнут облучению бета- или гамма-излучением в дозе от около 10 до около 30 кГр при температуре от -40°C до +35°C. Облучение может использоваться для снижения молекулярной массы и/или стерилизации полимера ПМГК. В некоторых вариантах осуществления полимер облучается при температуре ниже 35°C, предпочтительно ниже 25°C и более предпочтительно ниже 8°C. В предпочтительном варианте осуществления изобретения биосовместимый полимер подвергнут облучению гамма- или бета-излучением в диапазоне доз 10-30 кГр ±10%, измеренном при температуре от -40°C до +35°C, для корректировки его молекулярной массы в диапазоне около 27-47 кДа, около 31-43 кДа, около 31-40 кДа, около 30-46 кДа или около 30-

36 кДа. В более предпочтительном варианте осуществления полимер подвергнут облучению в дозе 15-25 кГр  $\pm 10\%$ , измеренной при температуре 8°C.

После введения инъекционная композиция формирует имплантат, который обеспечивает удовлетворительно контролируемый профиль высвобождения препарата. Под «удовлетворительно контролируемым» профилем высвобождения подразумевается, что имплантат демонстрирует не слишком крутой (быстрый) начальный профиль высвобождения, который иначе привел бы к достижению слишком высоких уровней концентрации в плазме с сопутствующими токсическими побочными эффектами, а также не слишком пологий (медленный) начальный профиль высвобождения, который привел бы к уровням концентрации в плазме ниже терапевтического диапазона концентраций. Имплантат, демонстрирующий удовлетворительно контролируемый начальный профиль высвобождения, высвобождает не более 20% по массе, не более 15% по массе, не более 12% по массе, не более 10% по массе, не более 8% по массе, не более 6% по массе, не более 5% по массе, не более 4% по массе, не более 3% по массе, не более 2% по массе или не более 1% по массе содержащегося в нем препарата в течение 24 часов после помещения в водную среду. Он высвобождает по меньшей мере 0,1% по массе, по меньшей мере 0,5% по массе, по меньшей мере 1% по массе, по меньшей мере 2% по массе, по меньшей мере 3% по массе или по меньшей мере 4% по массе содержащегося в нем препарата в течение 24 часов после помещения в водную среду. Изобретение включает в себя все комбинации вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

Профиль концентрации в плазме в период введения может демонстрировать один, два или более максимумов и один, два или более минимумов. Начальный максимум может быть обусловлен растворением препарата в начальные сутки периода введения с последующим замедлением его высвобождения, а следующий максимум может быть обусловлен увеличением скорости высвобождения в оставшиеся сутки периода введения. Варианты осуществления изобретения включают в себя варианты осуществления, в которых: а) профиль в плазме демонстрирует максимум в течение первых одних-шести суток или одних-трех суток периода введения; b) профиль в плазме демонстрирует максимум в течение последних 10-24 суток 4-недельного периода введения; c) профиль в плазме демонстрирует один максимум в течение начальных суток периода введения и один максимум в течение оставшихся суток периода введения; d) профиль в плазме является по существу равномерным (стандартное отклонение в пределах  $\pm 30\%$ ,  $\pm 25\%$ ,  $\pm 20\%$ ,  $\pm 15\%$  или  $\pm 10\%$  среднего арифметического) в течение периода введения; e) профиль в плазме демонстрирует один максимум в течение начальных двух-шести суток или два в течение до двенадцати суток периода введения; f)

период в плазме демонстрирует максимум в течение последних 10-28 суток 4-5-недельного периода введения.

У человека средняя концентрация действующего вещества (рисперидона и 9-ОН-рисперидона) в плазме может составлять около 3-200, около 5-80 или около 10-60 нг/мл, если количество инъекционной композиции соответствует введенной дозе рисперидона около 20-80 мг, около 37,5-125 мг или около 50-100 мг. Среднее значение  $C_{min}$  в течение периода введения находится в диапазоне около 1-80, 5-50 или около 5-40 нг/мл, если количество инъекционной композиции соответствует введенной дозе рисперидона около 25-150 мг, около 37,5-125 мг или около 50-100 мг соответственно. Среднее значение  $C_{max}$  в течение периода введения находится в диапазоне около 8-300, 10-150 или около 10-120 нг/мл, если количество инъекционной композиции соответствует введенной дозе рисперидона 25-150 мг, 37,5-125 мг или 50-100 мг соответственно. У некоторых отдельных пациентов на основе эквивалентных доз возможно достижение уровней концентрации в плазме, выходящих за пределы диапазонов, указанных в настоящем документе, в связи с такими причинами, как неудовлетворительное состояние здоровья, пожилой возраст, нарушения обмена веществ, почечная недостаточность, заболевания и т. д. Но несмотря на это у большинства участников в группе пациентов, которым вводится инъекционный имплантат, достигаются уровни концентрации в плазме, соответствующие указанным в настоящем документе.

При упоминании концентрации в плазме в контексте настоящего изобретения такая концентрация в плазме включает в себя суммарную концентрацию в плазме действующего вещества, т. е. препарата и его активных метаболитов. Например, при упоминании концентрации в плазме рисперидона такая концентрация в плазме включает в себя сумму уровней концентрации в плазме рисперидона и его активных метаболитов, таких как 9-ОН-рисперидон (палиперидон).

В некоторых вариантах осуществления распределение размера частиц препарата является следующим: не более 10% общего объема частиц препарата имеют размер менее 10 мкм (эквивалентный диаметр в объеме, полученный с применением теории Фраунгофера к частицам неправильной формы, измеренный на лазерном дифракционном анализаторе, таком как Malvern Mastersizer 2000) и не более 10% общего объема частиц препарата имеют размер более 225 мкм (или 235 мкм). Кроме того, частицы препарата имеют значение  $d_{0,5}$  предпочтительно в диапазоне 60-130 мкм. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления рисперидон содержит широкое распределение размера частиц, которое может быть мономодальным, бимодальным или тримодальным.

В других вариантах осуществления препарат демонстрирует один из следующих характеров распределения размера частиц:



Параметр	I	II	III	IV	V	VI
d <sub>0,1</sub> (мкм)	27,49	<30	17,41	≤20	≤10	≤10
d <sub>0,5</sub> (мкм)	79,90	40- 130	51,61	40- 130	40- 130	40- 130
d <sub>0,9</sub> (мкм)	176,6 6	>17 0	175,3 2	>17 0	>22 5 или >235	>20 0

В еще одном варианте осуществления препарат имеет следующее распределение размера частиц:

- не более 10% общего объема частиц размером менее 10 мкм;
- не более 10% общего объема частиц размером более 225 мкм (или 235 мкм) или не более 10% общего объема частиц размером более 200 мкм;
- значение d<sub>0,5</sub> распределения размера частиц находится в диапазоне около 60-130 мкм, около 40-90 мкм или около 40-130 мкм.

Распределение размера частиц было определено способом рассеяния света с помощью лазерной дифракции в мокром состоянии.

Варианты осуществления изобретения включают в себя варианты осуществления, в которых: а) ризперидон содержится в контейнере в твердой форме до смешивания с растворителем; б) ризперидон содержится в контейнере в форме частиц или лиофилизата до смешивания с растворителем; в) распределение размера частиц ризперидона является следующим: не более 10% общего объема частиц имеют размер менее 10 мкм и не более 10% общего объема частиц имеют размер более 225 мкм (или 235 мкм); г) значение d<sub>0,5</sub> распределения размера частиц находится в диапазоне около 60-130 мкм; д) отношение масс полимерного раствора (полимера и растворителя) и ризперидона в инъекционной композиции составляет от около 15:1 до 5:1; е) отношение масс растворителя и ризперидона (мг растворителя/мг ризперидона) в инъекционной композиции составляет от около 12:1 до 4:1; ж) комплект дополнительно содержит щелочное вещество; з) молярное соотношение ризперидона к щелочному веществу составляет от 2/3 до 2/5; и) растворитель, полимерный раствор, ризперидон и/или инъекционная композиция стерилизуется перед введением; й) комплект дополнительно содержит щелочное вещество в одном или обоих контейнерах.

В соответствии с другим аспектом изобретение предлагает фармацевтический комплект, подходящий для формирования *in situ* биоразлагаемого имплантата в организме из заявленной композиции, в котором препарат и биосовместимый полимер содержатся в первом контейнере, а растворитель содержится в отдельном втором контейнере. Предпочтительно по меньшей мере один из первого и второго контейнеров представляет собой шприц, флакон, устройство или картридж, одноразовый или многоразовый, и более предпочтительно как первый, так и второй контейнеры представляют собой одноразовые шприцы. Этот аспект изобретения относится к комплекту, содержащему первый контейнер, предпочтительно шприц, флакон, устройство или картридж, все из которых являются одноразовыми или многоразовыми, содержащий полимер в твердой форме, такой как ПМГК, и препарат в соответствующих количествах, и второй контейнер, аналогичным образом предпочтительно шприц, флакон, устройство или картридж, все из которых являются одноразовыми или многоразовыми, содержащий смешивающийся с водой растворитель. При необходимости содержимое обоих контейнеров соединяется, например, посредством соединителя или с использованием шприцев с охватываемым/охватывающим соединителями, и смешивается для разведения композиций по изобретению, например, путем перемещения вперед и назад поршней шприцев.

В соответствии с другим аспектом изобретение предлагает способ режима дозирования для введения (или ДДИ композицию депо, описанную в настоящем документе для такого применения) инъекционной композиции для внутримышечного введения с замедленным высвобождением по изобретению нуждающемуся в ней пациенту, способ, содержащий:

- a) внутримышечное введение пациенту первой дозы в количестве от 75 мг до 100 мг рисперидона в составе ДДИ композиции депо;
- b) внутримышечное введение упомянутому пациенту от 75 мг до 100 мг рисперидона в составе ДДИ композиции депо в момент времени на 28 суток или от 26 суток до 33 суток, или от 26 суток до 31 суток, считая от момента предыдущего введения;
- c) повторение этапа b по мере необходимости.

В течение периода лечения вводимые дозы инъекционной композиции обычно являются приблизительно одинаковыми.

За введение однократной дозы обычно принимают количество инъекционной композиции, которое вводится пациенту в течение периода до 24 часов, до 12 часов, до 6 часов, до 3 часов, до одного часа, до 30 мин, до 15 мин или до 5 мин.

Доза может быть введена пациенту в мышцу в одном месте или разделена на две и большее количество частей и введена в мышцу в двух и более местах. Например, первая часть дозы может

быть введена в первую часть ягодичной мышцы, а вторая часть дозы может быть введена во вторую часть ягодичной мышцы пациента.

Термин «начальное быстрое высвобождение» или «начальное высвобождение» в контексте настоящего изобретения относится к сумме уровней концентрации в плазме препарата и его активных метаболитов, сочетание которых также называется «действующим веществом» (рисперидон и палиперидон в совокупности) по тексту настоящего описания, с момента инъекции/введения инъекционной композиции нуждающемуся в ней пациенту до завершения третьих суток после введения. Например, препарат может представлять собой рисперидон, а его метаболит – палиперидон. В некоторых вариантах осуществления начальный период высвобождения продолжается в течение трех суток, двух суток, одних суток, двенадцати часов, 6 часов или 2 часов с момента введения.

Были приготовлены ДДИ композиции с длительным высвобождением, содержащие различные сорта ПМГК, но в остальном не отличающиеся, для определения подходящих сортов ПМГК, демонстрирующих улучшенную эффективность. Их степень агломерации во время начального смешивания ДМСО с препаратом и порошком ПМГК определяли путем визуального наблюдения в течение 3-минутного периода смешивания. Композиции по изобретению не агломерировались или требовали меньше времени на деагломерацию и формирование подходящей ДДИ композиции по сравнению с композициями сравнения. Композиции сравнения не обеспечивали достаточную деагломерацию или полное растворение ПМГК в течение целевого времени смешивания 3 мин или менее или 200 нажатий или менее.

Было установлено, что избыточное содержание частиц ПМГК малого размера приводило к избыточной агломерации порошкообразной смеси, тогда как избыточное содержание частиц ПМГК большого размера приводило к существенному увеличению времени растворения ПМГК в ДМСО.

Соответственно, сорта ПМГК по изобретению обеспечивают улучшенное растворение ПМГК в составе порошкообразной смеси ПМГК и препарата, пониженную агломерацию порошка во время смешивания и сниженное время растворения ПМГК. Благодаря этому врачу, приготавливающему ДДИ композицию с длительным высвобождением непосредственно перед применением, не приходится затрачивать лишнее время на смешивание компонентов перед введением, и исключается неудача приготовления лекарственной формы в связи с агломерацией.

Затем из соответствующих ДДИ композиций депо были сформированы имплантаты. После этого был определен профиль высвобождения препарата из имплантатов *in vitro*.

Для имплантатов, полученных из ПМГК 1 и 2 (см. примеры) при смешивании не более 3 мин, высвобождение препарата было неудовлетворительным (ФИГ. 1). ПМГК, использованный в

композиции на ФИГ. 1, имел распределение размера частиц по массе с содержанием 16,8% частиц более 300 мкм и 33,2% частиц менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>. Упомянутый ПМГК имел распределение размера частиц по объему с D90 352 мкм и D80 273 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа. Сорта ПМГК со слишком большим содержанием частиц большого размера продемонстрировали неполное растворение ПМГК в процессе разведения в течение 3 мин или менее. В связи с этим соответствующие ДДИ композиции депо не были фармацевтически подходящими. Тем не менее, для ПМГК 3 и 4 (см. примеры) длительное высвобождение препарата из соответствующих имплантатов было удовлетворительным (ФИГ. 2). ПМГК, использованный в композиции на ФИГ. 2, имел распределение размера частиц по массе с содержанием 1,2 % частиц более 300 мкм и 53,5 % частиц менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>. Упомянутый ПМГК имел распределение размера частиц по объему с D90 250 мкм и D80 193 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа (ФИГ. 4).

При использовании ПМГК 5 и 6 (см. примеры) наблюдалась избыточная агломерация частиц, и подходящая ДДИ композиция депо не была приготовлена за предпочтительное время не более 3 минут. Повышенное содержание в ПМГК частиц малого размера привело к избыточной агломерации с отсутствием возможности деагломерации в течение целевых 3 мин. Поэтому эти композиции не были признаны клинически приемлемыми. Несмотря на то, что во всех случаях инъекционная композиция не была получена, поскольку агломераты препятствовали прохождению композиции через иглу, композиция была использована для анализа после приготовления путем смешивания всех компонентов во флаконе при помощи вихревой мешалки в течение 30 мин. Соответствующее количество этой композиции было помещено в шприц и введено для формирования имплантата. И несмотря на то, что ПМГК 5 и 6 не обеспечивали получение приемлемой ДДИ композиции депо для введения, они обеспечивали удовлетворительно длительное высвобождение препарата (ФИГ. 3). ПМГК, использованный в композиции на ФИГ. 3, имел распределение размера частиц по массе с содержанием 0,3 % частиц более 300 мкм и 77,2 % частиц менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>. Упомянутый ПМГК имел распределение размера частиц по объему с D90 168 мкм и D80 114 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

Соответственно, ПМГК с избыточным содержанием частиц большого размера приводил к несоответствующему высвобождению препарата, поскольку ПМГК не растворялся полностью за время смешивания и соответствующий имплантат высвобождал препарат слишком быстро, т. е. за три недели вместо четырех недель. Кроме того, ПМГК с избыточным содержанием частиц большого

размера приводил к несоответствующей фармацевтической эффективности в связи с избыточной агломерацией порошка при разведении, из-за которой не обеспечивалось получение приемлемой ДДИ композиции депо и формирование приемлемого имплантата.

Влияние распределения размера частиц ПМГК на высвобождение препарата оценивали *in vivo* на новозеландских белых кроликах (ФИГ. 5А-5С). Описанным в настоящем документе способом получали инъекционные композиции, содержащие сополимер ПМГК (с соотношением Л:Г 50:50), ДМСО и рисперидон, в которых кажущаяся вязкость полимерного раствора (полученного из ДМСО и рисперидона) составляла около 1,30 Па·с. Оценивали три сорта сополимера ПМГК с различным распределением размера частиц (измеренным методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>): а) Сорт 1 (ФИГ. 5А) с содержанием не более 10% частиц размером 300 мкм; б) Сорт 2 (ФИГ. 5В) с содержанием не более 70% частиц размером 150 мкм; в) Сорт 3 (ФИГ. 5С) с содержанием по меньшей мере 70% частиц размером 300 мкм и более. Было неожиданно установлено, что распределение размера частиц сополимера ПМГК, используемого для получения инъекционной композиции депо, оказывает влияние на профиль высвобождения препарата *in vivo*, поскольку сополимер ПМГК растворяется в ДМСО перед введением животным или человеку, в связи с чем различия в кажущейся вязкости полимерного раствора, используемого для получения композиции, отсутствовали.

В совокупности данные *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что марки ПМГК с распределением размера частиц по изобретению обеспечивали получение имплантатов, высвобождавших препарат в течение целевого 28-суточного периода. Физико-химические данные *in vitro* демонстрируют, что сорта ПМГК с распределением размера частиц по изобретению, не проявляли избыточной агломерации. Использование сортов ПМГК по изобретению обеспечило снижение времени до полного растворения ПМГК и устранение или существенное понижение агломерации порошка в течение целевого времени смешивания. В некоторых вариантах осуществления порошкообразная смесь ПМГК и препарата по изобретению демонстрирует пониженную агломерацию или отсутствие агломерации по сравнению с аналогичной в остальном смесью, но содержащей ПМГК с распределением размера частиц, не соответствующим заявленному.

В некоторых вариантах осуществления время смешивания, необходимое для получения фармацевтически приемлемой ДДИ композиции депо, составляло 3 мин или менее, 2 мин или менее или 1 мин или менее.

Настоящее изобретение также относится к стабильной инъекционной композиции для внутримышечного применения с замедленным высвобождением, подходящей для формирования *in situ* твердого имплантата, содержащего 75-100 мг рисперидона, биосовместимый сополимер ПМГК с

соотношением мономеров лактида к гликолиду от 45:55 до 55:45 и ДМСО в качестве растворителя, в котором рисперидон и биосовместимый полимер содержатся в первом контейнере, а растворитель содержится во втором контейнере, при этом концентрация биосовместимого сополимера составляет от 20% до 50% по массе от массы биосовместимого полимера и растворителя, при этом рисперидон имеет распределение размера частиц по объему с D10 от 10 мкм и более, D50 от 60 до 130 мкм и D90 не более 225 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа, и при этом ПМГК имеет распределение размера частиц, описанное в настоящем документе.

В предпочтительном варианте осуществления композиции высвобождают менее 20% рисперидона за 7 суток и менее 90% за 21 сутки от общего количества рисперидона в составе композиции по результатам испытаний на растворение *in vitro*, описанных в настоящем документе.

Изобретение предлагает способ лечения заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к терапии рисперидоном и/или палиперидоном. Предпочтительным заболеванием, нарушением или состоянием является психоз. Нуждающийся в лечении пациент может испытывать первый или рецидивирующий психоз, и его состояние может быть стабилизировано или не стабилизировано антипсихотическим препаратом перед введением ДДИ композиции с длительным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления ДДИ композиция депо применяется при лечении шизофрении, предпочтительно у взрослых, и/или композиция применяется при лечении шизофрении, предпочтительно у взрослых, как при острых приступах, так и для поддержания стабильных пациентов и, в частности, при острых приступах шизофрении у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами без предварительной стабилизации рисперидоном или палиперидоном для перорального применения.

В предпочтительном варианте осуществления ДДИ композиция депо применяется при лечении пациентов с шизофренией, испытывающих острый приступ, при этом пациенты не получали предварительной стабилизации антипсихотическими препаратами для перорального применения. В конкретном варианте осуществления для пациента не проводился подбор дозы рисперидоном для перорального применения перед введением композиции. Термин «подбор дозы» в контексте настоящего изобретения относится к пероральному введению рисперидона для определения соответствующей дозы для упомянутого пациента.

В предпочтительном варианте осуществления ДДИ композиция депо применяется при лечении пациентов с шизофренией, испытывающих острый приступ с умеренными или тяжелыми симптомами, при этом пациенты не получали предварительной стабилизации антипсихотическими препаратами для перорального применения. Пациент может приступить к лечению немедленно или сразу после подбора дозы, чтобы убедиться в правильном выборе рисперидона для лечения и в соответствии дозы.

В предпочтительном варианте осуществления ДДИ композиция депо применяется для непрерывного (поддерживающего) лечения стабильного пациента, уже получающего лечение другим антипсихотическим препаратом для перорального применения или длительно действующей инъекционной композицией с замедленным высвобождением.

Другие антипсихотические препараты, которые могут быть введены пациенту, включают в себя арипипразол, оланзапин, блонансерин, кветиапин, галоперидол, флупентиксол, зуклопентиксол, брекспипразол, карипразин, илоперидон, луразидон, зипразидон, хлорпромазин, флуфеназин, перфеназин и/или клозапин. Эти антипсихотические препараты могут быть введены до или после введения ДДИ композиции депо.

Все значения, описанные в настоящем документе, могут иметь стандартную техническую погрешность измерений (стандартное отклонение)  $\pm 10\%$ . Термин «около» означает  $\pm 20\%$ ,  $\pm 15\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 2,5\%$  или  $\pm 1\%$  от заданного значения, т. е. «около»  $20\%$  означает  $20\pm 2\%$ ,  $20\pm 1\%$ ,  $20\pm 0,5\%$  или  $20\pm 0,25\%$ .

## ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры предназначены для целей иллюстрирования изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем заявленного изобретения.

### Пример 1. Композиции и их оценка

Количество компонентов, используемых для получения ДДИ композиций депо, приведены в таблицах ниже. Композиции сравнения были получены с использованием сортов ПМГК с распределением размера частиц, не соответствующим заявленным диапазонам. Композиции по изобретению получали с использованием сортов ПМГК с распределением размера частиц в пределах заявленных диапазонов. ПМГК и препарат были помещены в первый контейнер, а ДМСО – во второй контейнер.

Композиция 1:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложнэфирной концевой группой) 50:50	150
Диметилсульфоксид	350
Рisperидон	75

Композиция 2:

Ингредиент	Количество (мг)
------------	-----------------

Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложнэфирной концевой группой) 50:50	200
Диметилсульфоксид	467
Рisperидон	100

Распределение размера частиц по объему для рисперидона составляло  $d(0,1) = 33$  мкм,  $d(0,5) = 81$  мкм и  $d(0,9) = 160$  мкм по методу лазерной дифракции (Malvern Mastersizer 2000, суспендирование в воде до степени затемнения 7,4%).

Компоненты были включены в фармацевтический комплект путем помещения ДМСО в первый контейнер и помещения порошкообразного рисперидона и ПМГК во второй контейнер. Предпочтительным контейнером был шприц.

Сорта ПМГК оценивали следующим образом.

- ПМГК 1: ПМГК, измельченный до распределения размера частиц по массе с содержанием более 10% частиц размером более 300 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
- ПМГК 2: ПМГК, измельченный до распределения размера частиц по объему с D90 более 300 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
- ПМГК 3: ПМГК, измельченный до распределения размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм и не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
- ПМГК 4: ПМГК, измельченный до распределения размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм и D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
- ПМГК 5: ПМГК, измельченный до распределения размера частиц по массе с содержанием более 70% частиц размером не более 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
- ПМГК 6: ПМГК, измельченный до распределения размера частиц по объему с D80 не более 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.

ДДИ композицию депо получали путем соединения шприцев и смешивания компонентов путем нажатия и выдвигания соответствующих поршней шприцев. Проводили визуальное наблюдение степени агломерации порошка во время смешивания.



Смешивание (процесс разведения) выполняли непосредственно перед вводом. Целевое максимальное время смешивания для анализа составляло 3 минуты или менее (или 200 нажатий или менее), тем не менее, предпочтительное целевое максимальное время смешивания композиций по изобретению составляло 2 минуты или менее, 1 минуту или менее или 30 с или менее (150 нажатий или менее, 100 нажатий или менее или 50 нажатий). Определяли необходимое время деагломерации порошка и растворения ПМГК.

Формировали имплантаты путем введения композиции с длительным высвобождением в фосфатно-солевой буферный раствор. Имплантаты подвергали испытаниям на растворение (высвобождение препарата) *in vitro* при следующих условиях: горизонтальное круговое движение при 50 об/мин; среда – фосфатно-солевой буфер pH 7,4; температура –  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Концентрацию или количество препарата в испытуемом растворе определяли методом ВЭЖХ с УФ-детектированием (длина волны 260 нм).

### **Пример 2. Определение размера частиц**

*Аналитическое просеивание в соответствии с ФСША <786>*

Распределение размера частиц по массе ПМГК определяли методом колонны сит с использованием следующих размеров ячеек: 355 > 300 > 250 > 150 > 125 > 106 > 75. Амплитуда составляла 0,65 мм, а время встряхивания – 5 минут.

*Лазерная дифракция*

Распределение размера частиц ПМГК выражено в объемном распределении и было определено посредством лазерной дифракции методом влажной грануляции. Предварительную обработку образцов не проводили. Образец добавляли непосредственно в дисперсионную среду (воду). Перемешивали в диспергирующем механизме при 3000 об/мин, перед измерением образец стабилизировали в течение 30 секунд.

### **Пример 3. Композиции**

Количество компонентов, используемых для получения ДДИ композиций депо, приведены в таблицах ниже. Композиции по изобретению получали с использованием сортов ПМГК с распределением размера частиц в пределах заявленных диапазонов. Соответствующие ДДИ композиции депо получали путем смешивания указанных компонентов.

Композиция 3:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложноэфирной концевой группой) 75:25	150
Диметилсульфоксид	350
Рисперидон	75

Композиция 4:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложноэфирной концевой группой) 75:25	200
Диметилсульфоксид	467
Рisperидон	100

Композиция 5:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложноэфирной концевой группой) 50:50	50
Диметилсульфоксид	117
Рisperидон	25

Композиция 6:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложноэфирной концевой группой) 50:50	300
Диметилсульфоксид	700
Рisperидон	150

Композиция 7:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (с карбоксильной концевой группой) 50:50	50
Диметилсульфоксид	117
Рisperидон	25

Композиция 8:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (с карбоксильной концевой группой) 50:50	300
Диметилсульфоксид	700
Рisperидон	150

## Композиция 9:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложноэфирной концевой группой) 50:50	150
Диметилсульфоксид	350
Палиперидон	75

## Композиция 10:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложноэфирной концевой группой) 50:50	200
Диметилсульфоксид	467
Палиперидон	100

## Композиция 11:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложноэфирной концевой группой) 50:50	120
Диметилсульфоксид	228
Рисперидон	56

## Композиция 12:

Ингредиент	Количество (мг)
Сополимер молочной и гликолевой кислоты (со сложноэфирной концевой группой) 50:50	96
Диметилсульфоксид	252
Рисперидон	44

ПМГК имеет характеристическую вязкость в диапазоне 0,20-0,60 дл/г, около 0,30-0,55 дл/г, около 0,36-0,52 дл/г, около 0,36-0,43 дл/г, около 0,40-0,58 дл/г или около 0,46-0,51 дл/г, измеренную в хлороформе при 25°C или 30°C в концентрации 0,1% в/о или 0,5% в/о с использованием стеклянного капиллярного вискозиметра Уббелоде типоразмера 0с или 0b или в хлороформе при 30°C в концентрации 0,5% в/о с использованием стеклянного капиллярного вискозиметра Кэннон-Фенске типоразмера 25 (ФСША <911> – капиллярные методы измерения вязкости или Евр. фарм. 2.2.9 – метод капиллярного вискозиметра).

ПМГК имеет следующее распределение размера частиц: а) распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>; б) распределение размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; с) распределение размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм, и не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>; д) распределение размера частиц по массе с содержанием не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>; е) распределение размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа и с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; ф) распределение размера частиц по объему с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа; г) D50 около 50-150 мкм; х) D10 около 10-50 мкм; и) D90 около 170-300 мкм; j) D50 около 50-150 мкм, D10 около 10-50 мкм, D90 около 170-300 мкм.

Перед формированием соответствующих имплантатов соответствующие ДДИ композиции депо, полученные из вышеуказанных компонентов, имеют кажущуюся вязкость в диапазоне около 1,0-7,0 Па·с, около 1,5-7,0 Па·с или около 1,8-6,5 Па·с (ФСША <912> – ротационные методы измерения вязкости или Евр. фарм. 2.2.10 – ротационный метод измерения вязкости).

#### **Пример 4. Способ лечения психоза**

Пациенту с шизофренией внутримышечно вводили дозу рисперидона 75 мг или 100 мг в составе ДДИ композиции депо, полученной в соответствии с приведенными примерами. Проводили оценку и контроль пациента для определения терапевтического ответа пациента на рисперидон. При отсутствии адекватного терапевтического ответа требуется введение повышенной дозы рисперидона.

Такая же процедура может использоваться при подкожном введении ДДИ композиции депо, например, в подкожно-жировую клетчатку пациента.

Вышеуказанный способ используется для лечения биполярного расстройства и других раскрытых в настоящем документе нарушений, восприимчивых к терапии рисперидоном и/или палиперидоном.

#### **Пример 5. Способ введения**

Пациенту внутримышечно вводили дозу рисперидона 75 мг или 100 мг в составе ДДИ композиции с длительным высвобождением, полученной в соответствии с приведенными примерами.

Проводили оценку и контроль пациента для определения клинического ответа пациента на рисперидон.

Такая же процедура может использоваться при подкожном введении ДДИ композиции депо, например, в подкожно-жировую клетчатку пациента.

#### **Пример 6. Оценка in vivo**

Эффективность имплантатов, сформированных из соответствующих инъекционных композиций, описанных в настоящем документе, оценивали следующим образом.

Имплантируемые композиции получали путем прямого разведения содержимого двух предварительно заполненных шприцев, первого со смесью полимера и рисперидона и второго с растворителем. Шприцы соединяли и смешивали их содержимое с получением инъекционных композиций с длительным высвобождением. Композиции вводили внутримышечно новозеландским белым кроликам со средним весом 3 кг. Введенное количество соответствовало дозе 15 мг рисперидона, и композицию вводили внутримышечно в левую заднюю ногу с использованием шприца с иглой 20G. После введения уровни в плазме определяли через 0 ч, 4 ч, 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 5 суток, 7 суток, 10 суток и периодически вплоть до 28 суток. Результаты показаны на ФИГ. 5А-5С.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
(первоначально поданная)

1. Порошкообразная смесь, содержащая порошкообразный препарат и порошкообразный сополимер ПМГК, в которой
  - a) препарат выбран из группы, состоящей из рисперидона, палиперидона или их смеси;
  - b) сополимер ПМГК имеет соотношение мономеров лактида (Л) к гликолиду (Г) от 50:50  $\pm$ 10% до 75:25  $\pm$ 10%, 50:50  $\pm$ 10% или 75:25  $\pm$ 10% и распределение размера частиц, выбранное из группы, состоящей из:
    - i) распределения размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
    - ii) распределения размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
    - iii) распределения размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм, и не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
    - iv) распределения размера частиц по массе с содержанием не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
    - v) распределения размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа и с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
    - vi) распределения размера частиц по объему с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
    - vii) распределения размера частиц по объему с D50 около 50-150 мкм;
    - viii) распределения размера частиц по объему с D10 около 10-50 мкм;
    - ix) распределения размера частиц по объему с D90 около 170-300 мкм;
    - x) распределения размера частиц по объему с D50 около 50-150 мкм, D10 около 10-50 мкм и D90 около 170-300 мкм;
    - xi) комбинации любых вышеперечисленных.

2. Фармацевтический комплект, содержащий ДМСО и порошкообразную смесь по п. 1.
3. Способ получения инъекционной суспензии с замедленным высвобождением, способ, содержащий:
  - a) смешивание ДМСО, сополимера ПМГК и препарата для получения упомянутой инъекционной суспензии, в которой частицы препарата суспендированы в полимерном растворе, образованном ДМСО и упомянутым сополимером ПМГК, и в которой
  - b) препарат выбран из группы, состоящей из рисперидона, палиперидона или их смеси;
  - c) сополимер ПМГК имеет соотношение мономеров лактида (Л) к гликолиду (Г) от 50:50  $\pm$ 10% до 75:25  $\pm$ 10%, 50:50  $\pm$ 10% или 75:25  $\pm$ 10% и распределение размера частиц, выбранное из группы, состоящей из:
    - i) распределения размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
    - ii) распределения размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм , предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
    - iii) распределения размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм, и не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
    - iv) распределения размера частиц по массе с содержанием не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
    - v) распределения размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа и с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
    - vi) распределения размера частиц по объему с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
    - vii) распределения размера частиц по объему с D50 около 50-150 мкм;
    - viii) распределения размера частиц по объему с D10 около 10-50 мкм;
    - ix) распределения размера частиц по объему с D90 около 170-300 мкм;

- х) распределения размера частиц по объему с D50 около 50-150 мкм, D10 около 10-50 мкм и D90 около 170-300 мкм;
  - xi) комбинации любых вышеперечисленных.
4. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением, приготовленная методом по п. 3.
  5. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением по п. 4, имеющая
    - a) содержание препарата от около 25 мг до около 150 мг;
    - b) кажущуюся вязкость в диапазоне около 1,0-7,0 Па·с;
    - c) отношение масс ДМСО и препарата может составлять от около 5:1 до около 4:1;
    - d) отношение масс препарата и (ПМГК + препарат), выраженное в процентах массы препарата от общей массы препарата с ПМГК, около 15-40%.
  6. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением по п. 4, имеющая
    - a) содержание препарата около 10-15% по массе;
    - b) содержание ДМСО около 55-65% по массе;
    - c) содержание ПМГК около 24-30% по массе; упомянутые значения указаны в процентах от общей массы композиции.
  7. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением по любому из пп. 4, 5 или 6 для применения при лечении нуждающегося в ней пациента.
  8. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением для применения по п. 7 для применения при лечении заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к терапии рисперидоном и/или палиперидоном.
  9. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением для применения по любому из пп. 7 или 8, которая после введения формирует имплантат, обеспечивающий достижение терапевтических уровней действующего вещества в плазме с первых суток и на протяжении по меньшей мере около 28 суток.
  10. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением для применения по любому из пп. 8 или 9, в которой заболевание, состояние или нарушение выбрано из группы, состоящей из психоза, бредового психоза, психотической депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, шизофрении, биполярного расстройства, шизоаффективных расстройств, нешизофренических психозов, синдрома Аспергера, синдрома Туретта, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройств личности, агрессии, депрессии, деменции, умственной отсталости и поведенческих



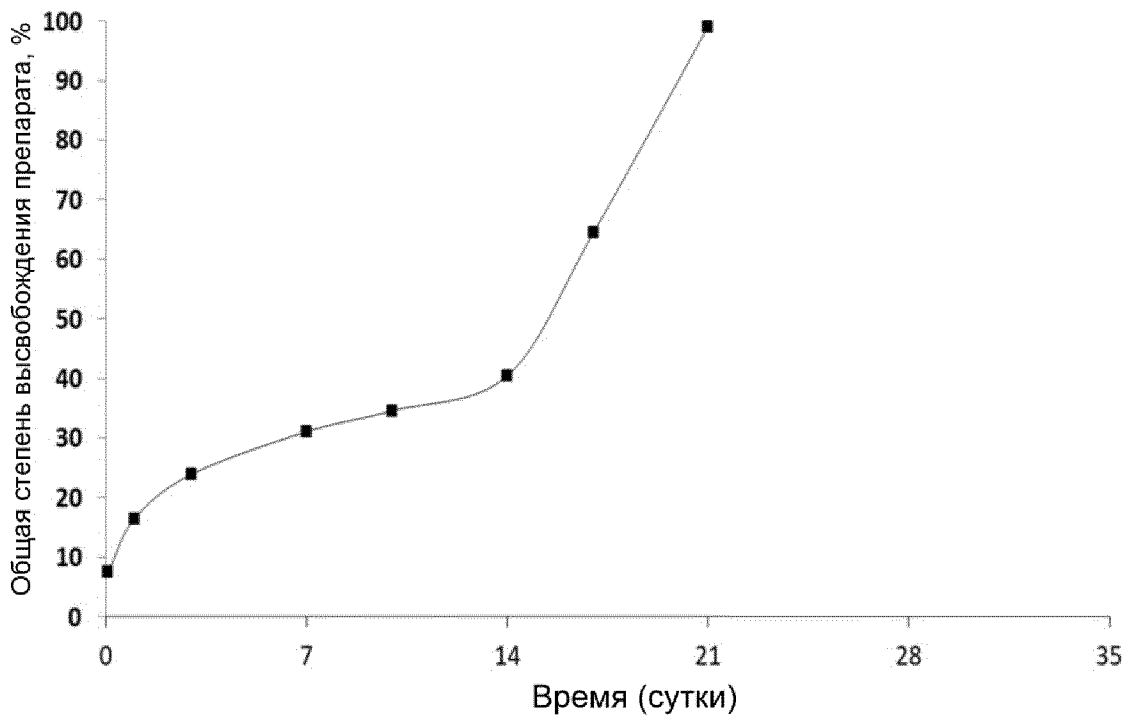
нарушений при умственной отсталости и аутизме, расстройств аутистического спектра, тревожности, расстройств пищевого поведения, нервной тревожности, бессонницы, идиопатической дистонии, злоупотребления психоактивными веществами и любой их комбинации.

11. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением для применения по любому из пп. 10 или 11, в которой заболевание, состояние или нарушение выбрано из группы, состоящей из шизофрении, шизоаффективного расстройства, биполярного расстройства и биполярной мании.
12. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением для применения по любому из пп. 10 или 11 для лечения острых приступов упомянутого заболевания, состояния или нарушения.
13. Инъекционная суспензия с замедленным высвобождением для применения по любому из пп. 7-12, в которой упомянутая инъекционная суспензия с длительным высвобождением вводится внутримышечно.
14. Фармацевтический комплект, содержащий препарат, ДМСО и сополимер ПМГК, в котором:
  - a) препарат выбран из группы, состоящей из рисперидона, палиперидона или их смеси;
  - b) сополимер ПМГК имеет соотношение мономеров лактида (Л) к гликолиду (Г) от 50:50  $\pm$ 10% до 75:25  $\pm$ 10%, 50:50  $\pm$ 10% или 75:25  $\pm$ 10% и распределение размера частиц, выбранное из группы, состоящей из:
    - i) распределения размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
    - ii) распределения размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
    - iii) распределения размера частиц по массе с содержанием не более 10% частиц размером более 300 мкм, предпочтительно не более 250 мкм, и не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;
    - iv) распределения размера частиц по массе с содержанием не более 70% частиц размером менее 150 мкм при измерении методом аналитического просеивания в соответствии с ФСША <786>;

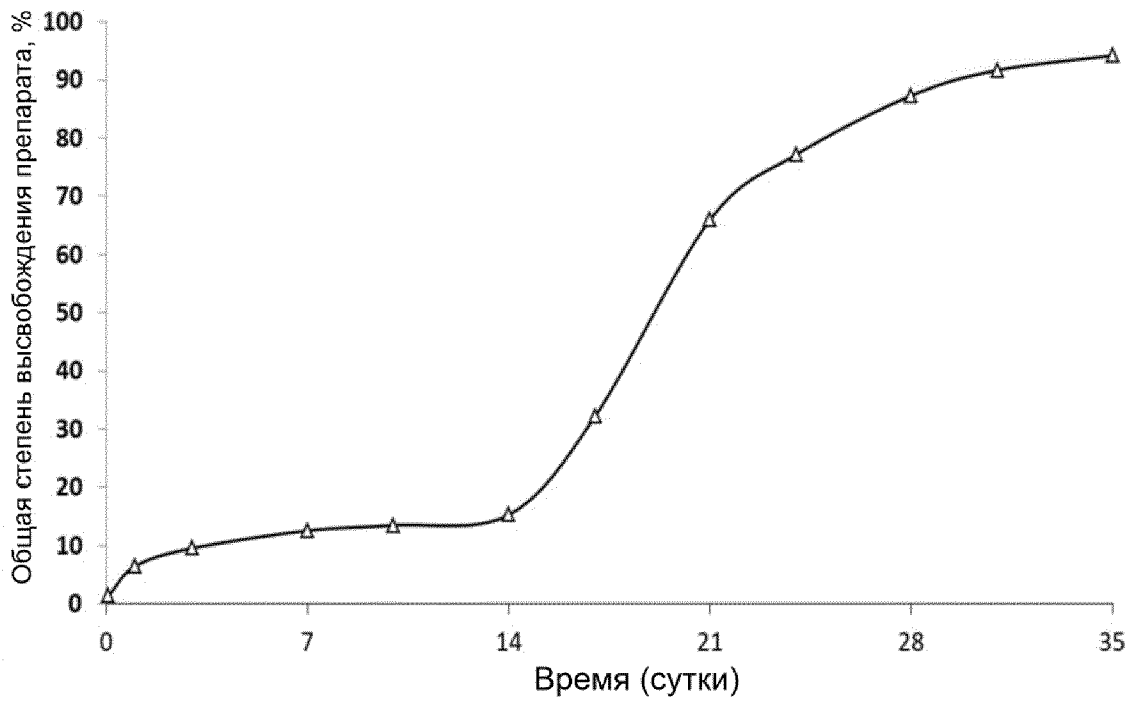
- v) распределения размера частиц по объему с D90 не более 300 мкм, предпочтительно не более 280 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа и с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
  - vi) распределения размера частиц по объему с D80 не менее 135 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа;
  - vii) распределения размера частиц по объему с D50 около 50-150 мкм;
  - viii) распределения размера частиц по объему с D10 около 10-50 мкм;
  - ix) распределения размера частиц по объему с D90 около 170-300 мкм;
  - x) распределения размера частиц по объему с D50 около 50-150 мкм, D10 около 10-50 мкм и D90 около 170-300 мкм;
  - xi) комбинации любых вышеперечисленных.
15. Комплект по п. 14, содержащий два или более контейнера, в котором:
- a) ДМСО содержится в первом контейнере, а ПМГК и препарат вместе содержатся во втором контейнере; или
  - b) ДМСО содержится в первом контейнере, ПМГК – во втором контейнере, а препарат – в третьем контейнере.
16. Комплект по п. 14 или 15, в котором:
- a) количество препарата составляет от около 25 мг до около 150 мг;
  - b) отношение масс препарата и (ПМГК + препарат), выраженное в процентах массы препарата от общей массы рисперидона с ПМГК, около 15-40%;
  - c) отношение масс ДМСО и препарата составляет от около 5:1 до около 4:1.
17. Комплект по п. 14, 15 или 16, в котором:
- a) количество препарата составляет около 100 мг, количество ДМСО – около 467 мг, а количество ПМГК – около 200 мг;
  - b) количество препарата составляет около 75 мг, количество ДМСО – около 350 мг, а количество ПМГК – около 150 мг;
  - c) количество препарата составляет около 115 мг (или около 100-130 мг, или около 105-125 мг, или около 110-120 мг), количество ДМСО составляет около 537 мг (или около 515-560 мг, или около 520-550 мг, или около 530-545 мг), а количество ПМГК составляет около 230 мг (или около 215-245 мг, или около 220-235 мг);
  - d) количество препарата составляет около 90 мг (или около 75-105 мг, или около 80-100 мг, или около 85-105 мг), количество ДМСО составляет около 420 мг (или около 405-

435 мг, или около 415-425 мг), а количество ПМГК составляет около 180 мг (или около 165-200 мг, или около 170-190 мг, или около 175-185 мг).

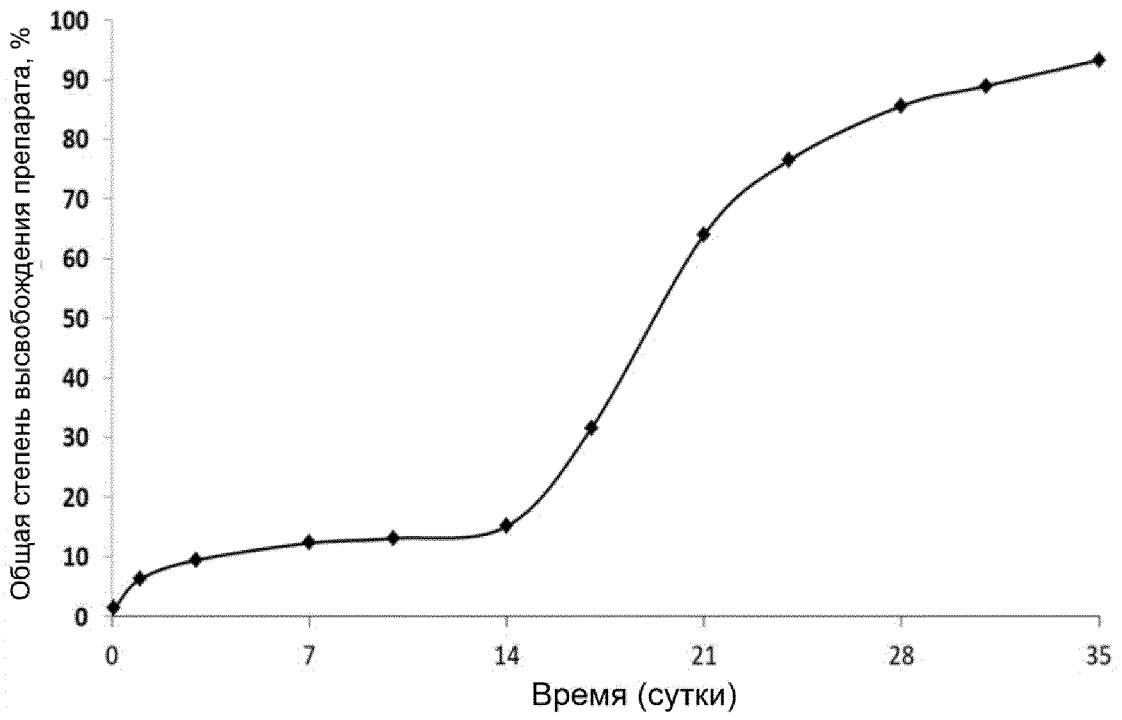
18. Изобретение по любому из пп 1-17, в котором ПМГК отсортирован по размеру.
19. Изобретение по п. 18, в котором ПМГК просеян и/или измельчен.
20. Изобретение по п. 19, в котором ПМГК является тонко измельченным, размолотым, измельченным в молотковой мельнице, дробленным, растертым и/или измельченным в порошок.
21. Изобретение по п. 1-20, в котором, в котором ПМГК содержит блокированные сложноэфирные концевые группы.
22. Изобретение по любому из пп. 1-21, в котором препарат имеет распределение размера частиц по объему с D10 от 10 мкм и более, D50 от 60 до 130 мкм и D90 не более 225 мкм при измерении методом лазерного дифракционного анализа.



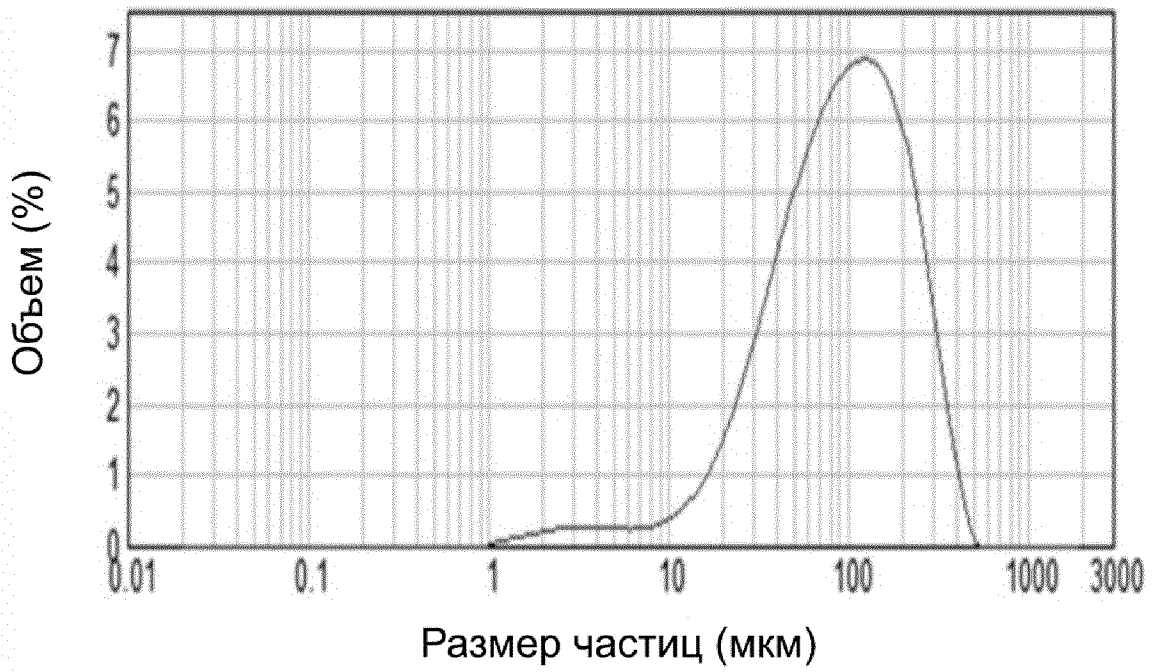
ФИГ. 1



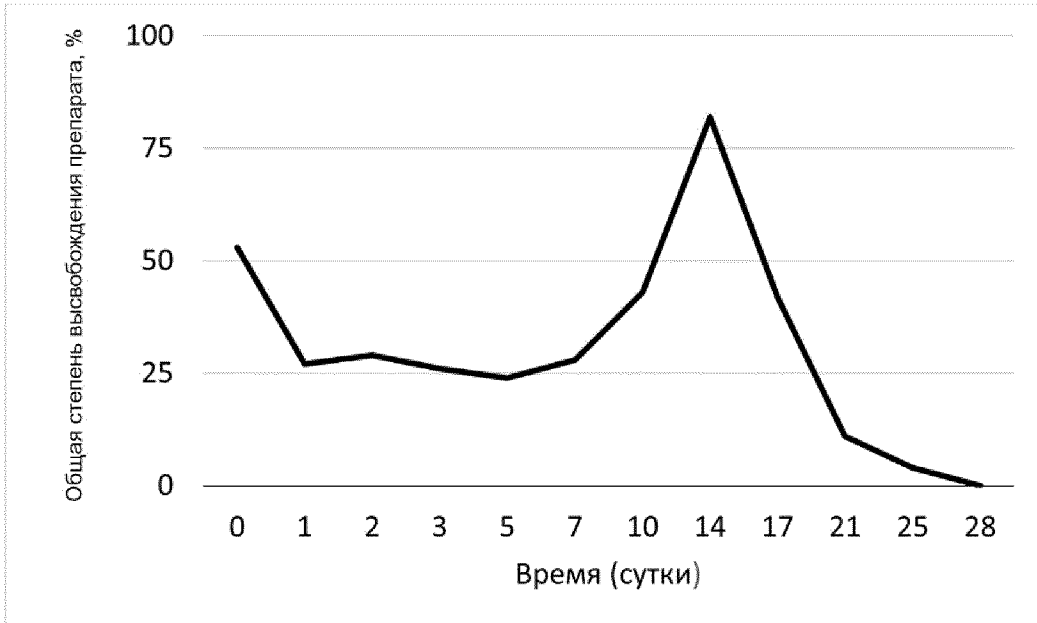
ФИГ. 2



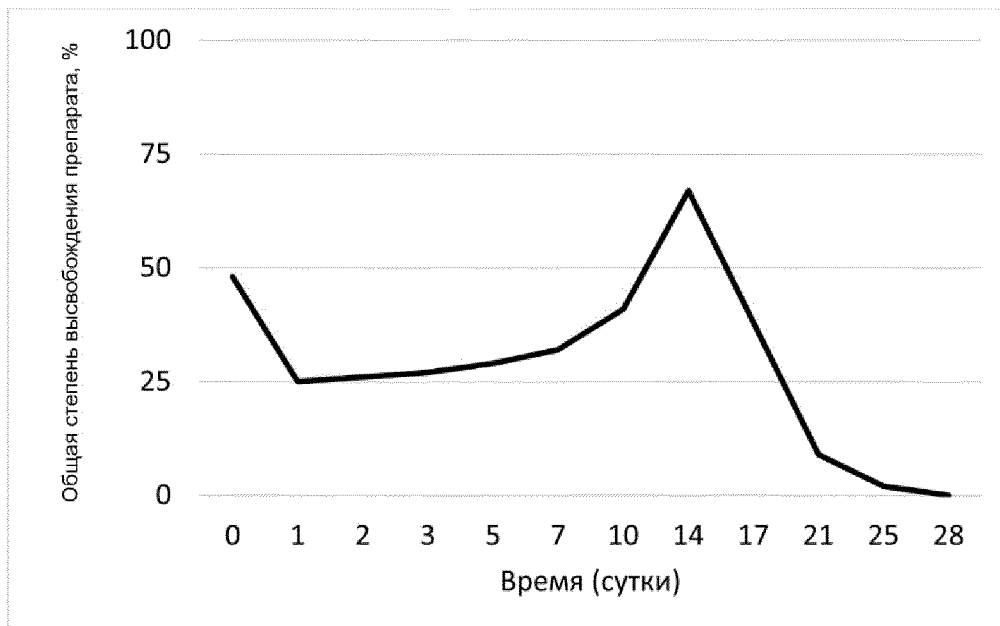
ФИГ. 3



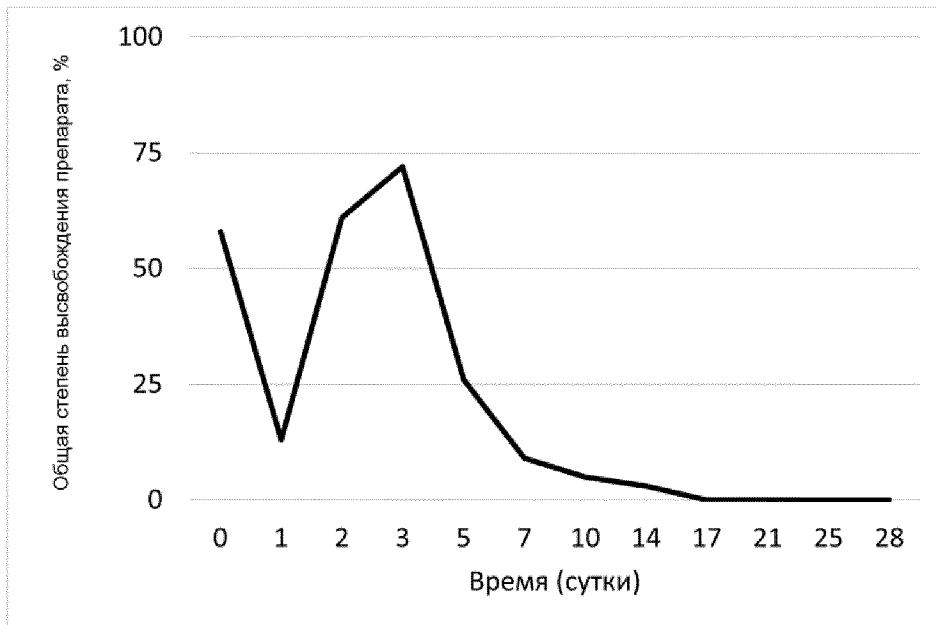
ФИГ. 4



ФИГ. 5А



ФИГ. 5В



ФИГ. 5С