



(19) **UA** (11) **61 898** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/50, A 61P 25/00**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98052747, 12.05.1997

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2003

(30) Приоритет: 20.05.1996 EP 96201429.6

(46) Дата публикации: 15.12.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP97/02504, 19970512

(72) Изобретатель:

Франсуаз Марк Карел, BE,
Ембрекхтс Роджер Каролус Августа, BE,
Боргхиджз Херман Карел, BE,
Монбалию Джохан, BE

(73) Патентовладелец:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ЭФИРОВ 9-ГИДРОКСИРИСПЕРИДОНА, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ С ЕЕ ПОМОЩЬЮ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, пригодной в качестве препарата замедленного всасывания для внутримышечного или подкожного введения, содержащей: (1) в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество сложного эфира жирной кислоты 9-гидроксирисперидона или его соли, или стереоизомера или стереоизомерной смеси и (2) фармацевтически приемлемый носитель; где фармацевтически приемлемым носителем является вода и в ней суспендирован активный ингредиент; и к способу получения такой композиции. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции, применяемой в

качестве лекарственного средства для лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих нарушений, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **61 898** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/50, A 61P 25/00**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 98052747, 12.05.1997

(24) Effective date for property rights: 15.12.2003

(30) Priority: 20.05.1996 EP 96201429.6

(46) Publication date: 15.12.2003

(86) PCT application:
PCT/EP97/02504, 19970512

(72) Inventor:

Francois Mark Karel, BE,
Embrechts Roger Carolus Augusta, BE,
Borghijs Herman Karel, BE,
Monbaliu Johan, BE

(73) Proprietor:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BE

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON 9-HYDROXYRISPERIDONE ESTERS, METHOD FOR ITS PRODUCTION AND METHOD FOR TREATMENT**

(57) Abstract:

The present invention is concerned with a pharmaceutical composition suitable as a depot formulation for administration via intramuscular or subcutaneous injection, comprising: (1) as an active ingredient a therapeutically effective amount of a 9-hydroxyrisperidone fatty acid ester or a salt, or a stereoisomer or a stereoisomeric mixture thereof and (2) a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is water and the active ingredient is suspended therein; and with a process of preparing such a composition. The invention further concerns such a pharmaceutical

composition for use as a medicament in the treatment of schizophrenia, non-schizophrenic psychoses, behavioral disturbances associated with neurodegenerative disorders, e.g. in dementia, behavioral disturbances in mental retardation and autism, bipolar mania, depression, anxiety.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 12, 15.12.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **61 898** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/50, A 61P 25/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98052747, 12.05.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 20.05.1996 EP 96201429.6

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.12.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/EP97/02504, 19970512

(72) Винахідник(и):

Франсуаз Марк Карел Жозеф , BE,
Ембрекхтс Роджер Каролус Аугуста, BE,
Боргхиджз Херман Карел , BE,
Монбалію Джохан , BE

(73) Власник(и):

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ЕФІРІВ 9-ГІДРОКСИРИСПЕРИДОНУ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗА ЇЇ ДОПОМОГОЮ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції, прийнятої як препарат уповільненого всмоктування для внутрішньом'язового або підшкірного введення, що містить: (1) як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість складного ефіру жирної кислоти 9-гідроксирисперидону або його солі, або стереоізомеру або стереоізомерної суміші і (2) фармацевтично прийнятний носій; де фармацевтично прийнятним носієм є вода і в ній суспендовано активний інгредієнт. У винаході

запропоновано також спосіб отримання такої композиції. Крім того, винахід стосується застосування такої фармацевтичної композиції як лікарського засобу для лікування шизофренії, психозів нешизофренічного походження, розладів поведінки, пов'язаних із нейродегенеративними порушеннями, наприклад з слабоумством, порушень поведінки, пов'язаних із затримкою психічного розвитку і аутизмом, біполярним маніакальним синдромом, депресією і тривожними станами.

Опис винаходу

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, пригодной в качестве препарата замедленного всасывания для внутримышечного или подкожного введения, содержащему:

(1) в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество эфира жирной кислоты 9-гидроксирисперидона или его соли или стереоизомера или стереоизомерной смеси и

(2) фармацевтически приемлемый носитель; где фармацевтически приемлемым носителем является вода и в ней суспендирован активный ингредиент;

и к способу получения такой композиции. Кроме того, изобретение включает применением такой фармацевтической композиции в качестве лекарственного средства для лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих нарушений, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой.

Рisperидон представляет собой 3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидил]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он. Его получение и фармакологическая активность описаны в EP-0196132 (патент-аналог US-4804663). В качестве примера могут служить различные общепринятые фармацевтические лекарственные формы, включающие таблетки, капсулы, капли, суппозитории, растворы для перорального введения и растворы для инъекций. На практике рisperидон обычно вводят в качестве основного ингредиента в таблетки или в буферный раствор для перорального или внутримышечного введения. Конкретные растворы для перорального или внутримышечного введения описаны в WO-96/01652.

Рisperидон представляет собой сильнодействующее лекарственное средство, имеющее относительно узкий терапевтический индекс. Он может оказывать нежелательное побочное действие при передозировке, вызывая, особенно, экстрапирамидное нарушение (EPS) и, в меньшей степени, артериальную гипотензию (вследствие периферической альфа-адренаргической активности). С целью получения антипсихотического эффекта общая суточная доза рisperидона для больного составляет от около 2 до около 8 мг; для смягчения поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, общая суточная доза обычно является меньшей и предпочтительно составляет от около 0,5 до около 2 мг. Доза может быть изменена в зависимости от индивидуальных особенностей больного и при комбинированной лекарственной терапии.

В силу ряда причин рisperидон желателно вводить в виде препарата длительного или замедленного действия (замедленного всасывания), который является эффективным в течение продолжительно периода времени, предпочтительно в течение 3-х недель или более.

WO-94/25460 (аналог EP-0697019) относится к первому такому препарату замедленного всасывания и касается соли рisperидона, слабодорастворимой солевой формы рisperидона, которая может быть суспендирована в фармацевтически приемлемом носителе, например в воде или в масле, и может быть введена подкожно или внутримышечно. Однако эта соль имеет менее, чем оптимальные фармакологические свойства. Выделение из этого препарата активного ингредиента является слишком быстрым, что приводит к относительно высоким исходным уровням в плазме и неадекватной средней продолжительности действия, обе эти характеристики при применении действительно эффективного препарата замедленного всасывания могут быть заметно улучшены.

WO-95/13814 касается препарата пролонгированного действия для парентерального введения, где рisperидон находится в микро-инкапсулированной форме, т.е. включен в биосовместимый, биоразлагаемый, образующий стенки материал (например полимер, такой как ди-(полилактид, сополимеризованный с гликолидом). Микроин-капсулированные препараты имеют подходящие фармакокинетические свойства, но способы их получения на фармацевтических заводах являются весьма усложненными.

Поэтому в настоящее время все еще существует потребность в эффективном и легкодоступном препарате замедленного всасывания на основе рisperидона или соединения, похожего на рisperидон.

Известно, что рisperидон в ходе обмена веществ преобразуется в 9-гидроксирисперидон, который имеет фармакологический профиль и активность, сравнимые с таковыми исходного лекарственного препарата рisperидона, но при этом имеет более длительный период полувыведения. Рisperидон распределяется и выводится из тканей головного мозга более быстро, чем его метаболит 9-гидроксирисперидон. 9-гидроксирисперидон, его энантиомерные формы и его сложные эфиры C₂₋₂₀-алкановой кислоты описаны в EP-0368388 (патенты-аналоги US-5158952 и US-5254556). Такие эфиры рассматривают как потенциально ценные пролекарства активного метаболита рisperидона, применяемого в препаратах замедленного всасывания.

Проблем, связанных с генетическим полиморфизмом при метаболизме рisperидона до его активного метаболита 9-гидроксирисперидона, можно, вероятно избежать путем введения вместо самого рisperидона метаболита или его длительного действующего пролекарства.

Действительно, при метаболизме рisperидона особую роль играет генетический полиморфизм дебризохинового типа. Как следствие, людей на основе их метаболического показателя можно разделить на следующие фенотипы: с плохим, средним и интенсивным обменом веществ. Такой метаболический показатель определяют как отношение дебризохина, выделившегося с мочой, к дебризохину, выделившемуся с 4-гидроксиметаболитом, в течение 8 часов после перорального введения 10 мг дебризохина. Более 99% населения стран Востока является фенотипами с интенсивным обменом веществ, люди с плохим обменом

веществ здесь встречаются довольно редко. Однако у кавказской расы только около 90% населения являются фенотипами с интенсивным или средним обменом веществ. Примерно 10% населения имеют плохой обмен веществ и недостаточное количество фермента дебризохин-гидроксилазы.

Продолжительность действия и пиковые уровни активных ингредиентов в плазме (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) зависят от дебризохинового метаболического показателя человека, подвергнутого лечению рисперидоном. Более конкретно, у людей с плохим обменом веществ высокие временные пиковые уровни рисперидона по всей вероятности достигаются в том случае, когда общую суточную дозу вводят в виде однократной дозы. Это может привести к нежелательным побочным эффектам, например к экстра-пирамидному синдрому (EPS) и артериальной гипотензии.

На метаболизм рисперидона, кроме того, оказывают влияние индивидуальные особенности человека, а также тот факт, что в клинической практике субъекты, подвергаемые лечению рисперидоном, обычно получают дополнительное медикаментозное лечение, например транквилизаторы, нейролептические средства, например галооперидол, антидепрессанты и т.д., все из которых могут конкурировать с рисперидоном из-за фермента дебризохин-гидроксилазы. Такие взаимодействия лекарственных веществ могут оказывать значительное влияние на метаболизм рисперидона, особенно у людей с интенсивным обменом веществ, и могут привести к появлению нежелательного действия лекарственного средства у больных, получающих такое дополнительное медикаментозное лечение.

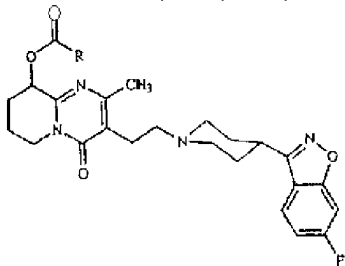
Настоящее изобретение является результатом исследований, направленных на создание эффективного, хорошо переносимого препарата длительного или замедленного действия (замедленного всасывания) на основе эфира алкановой кислоты 9-гидроксирисперидона, который является терапевтическим эффективным в течение, по меньшей мере, трех недель или более. Выражение "эффективный в течение, по меньшей мере, трех недель или более" означает, что уровни активного ингредиента 9-гидроксирисперидона в плазме (свободного спирта, выделившегося посредством гидролиза из сложного эфира алкановой кислоты) должны составлять примерно выше 10нг/мл. С другой стороны для того, чтобы состав можно было назвать эффективным, уровни активного ингредиента в плазме должны все время оставаться ниже порогового значения, равного примерно 100нг/мл. Пороговое значение представляет собой средний уровень активного ингредиента в плазме в течение значительного периода времени, например в течение более 15 минут, выше которого больные могут испытывать нежелательные побочные эффекты, или наоборот значение уровня активного ингредиента в плазме, при котором все чаще является приемлемой системная толерантность к препарату. Вследствие, например, неожиданного всплеска выделения активного ингредиента пороговое значение не удерживает высокие уровни в плазме в течение короткого периода времени, например в течение менее 15 минут.

Обе упомянутые выше особенности - уровни активного ингредиента в плазме, которые должны находиться выше минимальной терапевтической концентрации, но ниже порогового значения, вызывающего побочное действие, - следует рассматривать как основные требования, которым должен соответствовать препарат замедленного всасывания для того, чтобы он был приемлемым для лечения больных. Ограничение количества введений лекарственного средства и появление нежелательных побочных эффектов после каждого введения, несомненно, улучшит податливость больных терапии. Однако, кроме этих основных требований, может быть высказан ряд добавочных пожеланий, которые дополнительно улучшат податливость больных терапии, наиболее важными из них являются хорошая местная толерантность к лекарственному средству и облегчение его введения.

Хорошая местная толерантность означает минимальную чувствительность и воспаление в месте инъекций, облегчение введения лекарственного средства зависит от размера иглы и продолжительности времени, необходимого для введения дозы конкретного лекарственного средства. Кроме того, препарат замедленного всасывания должны быть устойчивыми и иметь срок годности при нормальных условиях, по меньшей мере, 2 года.

Исследования, направленные на создание эффективного, хорошо переносимого препарата длительного или замедленного действия (замедленного всасывания) на основе сложного эфира алкановой кислоты 9-гидроксирисперидона, который удовлетворяет вышеуказанным требованиям, привели к обнаружению того, что фармацевтическая композиция, подходящая в качестве препарата замедленного всасывания для внутримышечного или подкожного введения, должна содержать:

(1) в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество сложного эфира жирной кислоты 9-гидроксирисперидона, имеющего формулу:



или его соли или стереоизомера или стереоизомерной смеси, где R представляет собой неразветвленный C₉₋₁₉-алкильный радикал; и

(2) фармацевтически приемлемый носитель; и

она отличается тем, что фармацевтически приемлемым носителем является вода и в ней суспендирован активный ингредиент.

Неожиданно было обнаружено, что водные суспензии сложных эфиров C₁₀₋₂₀-алкановых кислот 9-гидроксирисперидона (где R представляет собой неразветвленный C₉₋₁₉-алкильный радикал) являются сравнимыми с соответствующими суспензиями в неводной среде и масляными суспензиями, и в некоторых отношениях они представляют собой по сравнению с ними гораздо лучшие препараты с точки зрения замедленности всасывания. Это явилось неожиданным, поскольку в данной области существует догмат, согласно которому препараты замедленного всасывания должны содержать липофильные лекарственные вещества, растворенные или суспендированные в липофильной среде. Поэтому до сих пор сложные эфиры C₁₀₋₂₀-алкановых кислот 9-гидроксирисперидона растворяли или суспендировали в маслах, подходящих для внутримышечного введения, в частности в кунжутном масле. С C₁₀₋₂₀-алкановые кислоты выбирают из группы, состоящей из декановой (каприновой), ундекановой, додекановой (лауриновой), тридекановой, тетрадекановой (миристиновой), пентадекановой, гексадекановой (пальмитиновой), гептадекановой, октадекановой (стеариновой), нонадекановой и эйкозановой кислот. Полагали, что вследствие ограниченной растворимости в воде, сложные эфиры следует суспендировать в маслах. Было найдено, что сложный эфир, имеющий C₁₅ (пентадецильную) цепь и активный ингредиент, соответствующий пальмитату 9-гидроксирисперидона, является превосходным эфиром как с фармакокинетической точки зрения, так и с точки зрения толерантности.

Для дополнительного улучшения толерантности к лекарственному средству далее будут рассмотрены несколько суспензий с различным размером частиц пальмитата 9-гидроксирисперидона в кунжутном масле, необязательно в присутствии моностеарата алюминия. Было установлено, что между суспензиями с малым и большим размером частиц пролекарства не существует значительной разницы. Присутствие моностеарата алюминия оказывало влияние только на вязкость препарата и на облегчение его введения. В еще одной серии экспериментов было обнаружено, что при уменьшении в препарате замедленного всасывания концентрации пролекарства толерантность к вводимому лекарственному препарату дополнительно улучшалась. Испытания показали, что поскольку масляные суспензии тяжело набираются в шприц, эксперименты начали осуществлять с применением менее вязких носителей, в частности с применением триглицерида со средней цепью (MiglyolTM), и в противоположность существующему догмату, с применением в качестве носителя воды. Системная и местная толерантность к препаратам на основе MiglyolTM значительно меньше, чем к препаратам на основе кунжутного масла. Совершенно неожиданно было установлено, что водные суспензии пальмитата 9-гидроксирисперидона являются более эффективными, чем препараты на основе кунжутного масла. Они не обладают лишь соответствующей продолжительностью действия, но системная и местная толерантность к ним является приемлемой, и, кроме того, изменение фармакокинетических свойств в зависимости от индивидуальных особенностей больного является поразительно ограниченным.

Фармакокинетические свойства водных суспензий в соответствии с настоящим изобретением могут в ограниченной степени дополнительно зависеть от физико-химических свойств твердого пальмитата 9-гидроксирисперидона, например от размера частиц и формы кристаллов.

Водные композиции в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержат суспендирующий агент и смачивающее вещество и необязательно один или несколько консервантов, буфер и изотонизирующее средство. Некоторые ингредиенты могут одновременно выполнять две или несколько функций, например функцию консерванта и буфера, или функцию буфера и изотонизирующего средства.

Суспендирующими агентами, подходящими для применения в водных суспензиях в соответствии с настоящим изобретением, являются производные целлюлозы, например метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и оксипропилметилцеллюлоза, поливинил-пирролидон, альгинаты, хитозан, декстраны, желатин, полиэтиленгликоли, полоксиэтиленовые и полиоксипропиленовые эфиры. Натрийкарбоксиметилцеллюлозу предпочтительно применяют при концентрации от 0,5 до 2%, наиболее предпочтительно при концентрации 1% (вес./об.) □ Смачивающими веществами, подходящими для применения в водных суспензиях в соответствии с настоящим изобретением, являются полиоксиэтиленовые производные сложных эфиров сорбитана, например Полисорбат 20 и полисорбат 80, лецитин, полиоксиэтиленовые и полиоксипропиленовые эфиры, деокси-холат натрия. Полисорбат 20 предпочтительно применяют при концентрации от 0,05 до 0,3%, более предпочтительно от 0,05 до 0,2% наиболее предпочтительно, при концентрации 0,1% (вес./об.).

Консерванты представляют собой противомикробные средства и антиокислители, которые можно выбрать из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного гидро-ксианизола, бутилированного гидрокситолуола, хлорбутола, галлата, гидроксibenзоата, EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты), фенола, хлоркрезола, метакрезола, бензетонийхлорида, миристил-γ-пикколилхлорида, фенилацетата ртути и тимерозала. В частности, бензиловый спирт можно использовать при концентрации до 2% (вес./об.) / предпочтительно до 1,5% (вес./об.). Изотонизирующими средствами являются, например, хлорид натрия, декстроза, маннит, сорбит, лактоза, сульфат натрия. Суспензии подходяще содержат от 1 до 10% (вес./об.) изотонизирующего средства. Маннит предпочтительно применяют при концентрации от 2 до 7%, более предпочтительно около 5%. Для предотвращения флоккуляции суспендированного сложного эфира, и получения изотонической суспензии наиболее предпочтительно применяют один или несколько электролитов при концентрации от около 1 до около 3% (вес./об.), в особенности от около 1,5 до около 2% (вес./об.), поскольку ионы помогают избежать флоккуляции. Кроме того, некоторые электролиты способны к буферированию водной суспензии. В особенности предпочтительным является применение смеси вторичного кислого фосфата натрия

(безводного) (обычно около 0,9% (вес./об.) и моногидрата первичного кислого фосфата натрия (обычно около 0,6% (вес./об.)), при этом получают изотонический, нейтральный раствор, который менее склонен к флокуляции суспензированного в нем сложного эфира.

В особенности желательным свойством инъектируемого препарата замедленного всасывания является облегчение его введения. В частности такое введение (инъекция) должно осуществляться с применением иглы настолько тонкой и небольшой, насколько это возможно, и в течение максимально возможного короткого периода времени. Это можно осуществить путем поддержания вязкости водных суспензий настоящего изобретения ниже около 75мПа.с, предпочтительно ниже 60мПа.с. Водные суспензии с такой или меньшей вязкостью можно легко набрать в шприц (например из ампулы) , и ввести через посредство тонкой иглы (например иглы 21G1 1/2, 22G2 или 22G 1/4).

В идеале водные композиции в соответствии с настоящим изобретением, для сохранения минимального объема инъектируемого препарата и минимально возможного содержания других ингредиентов, должны содержать максимальную дозу пролекарства. В частности такая композиция будет содержать по весу в расчете на общий объем композиции:

- (a) от 3 до 20% (вес./об.) пролекарства;
- (b) от 0,05 до 0,2% (вес./об.) смачивающего вещества;
- (c) от 0,5 до 2% (вес./об.) суспендирующего агента;
- (d) до 2% (вес./об.) консервантов;

(e) необязательно одно или несколько изотонирующих средств, достаточных для того, чтобы сделать композицию изотонической с помощью сыворотки; и

(f) воды до 100%.

Водные суспензии в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены следующими известными в данной области способами приготовления суспензий, характеризующимися однородным смешиванием активного ингредиента с носителем.

Такой способ может включать стадии:

- (a) смешивания смачивающего вещества с водой;
- (b) добавления к смеси во время смешивания консерванта;
- (c) диспергирования в смесь во время смешивания суспендирующего агента;
- (d) необязательного растворения в смеси во время смешивания изотонирующего средства;
- (e) диспергирования в смесь во время смешивания активного ингредиента и последующей гомогенизации смеси.

Ввиду полезности 9-гидроксирisperидона для лечения ряда заболеваний, настоящее изобретение также относится к описанной здесь выше фармакологической композиции, применяемой в качестве лекарственного средства для лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих расстройств, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению описанной здесь выше композиции для получения лекарственного средства для лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих расстройств, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой.

Настоящее изобретение, кроме того относится к способу лечения теплокровных животных, в особенности людей, страдающих от шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих расстройств, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой; способ включает введение терапевтически эффективного количества описанной здесь выше водной суспензии. Обычно такой препарат вводят примерно через каждые три недели или даже, если это возможно, с более продолжительными интервалами. Лекарственная доза обычно составляет от около 2 до 4мг/кг массы тела.

Для дальнейшей иллюстрации настоящего изобретения приведены последующие примеры.

Экспериментальная часть

А. Получение пальмитата 9-гидроксирisperидона

К раствору гексадекановой кислоты (1,54г; 6ммоль) в дихлорметане (140мл) добавили N,N'-дициклогексилкарбодиимид (1,39г; 6,8ммоль) и перемешали при комнатной температуре в течение 10 минут. К реакционной смеси добавили 9-гидроксирisperидон (2,13г; 5 ммоль), затем 4-пирролидинопиридин (93мг; 0,63ммоль). Смесь перемешали при комнатной температуре в течение 3-х дней. К реакционной смеси добавили воду (200мл) и три раза экстрагировали хлороформом (100мл). Смешанные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и выпарили. Смесь растерли в порошок в диизопропиловом эфире (100мл), фильтровали и перекристаллизовали в изопропанол (60мл), кристаллы отфильтровали и сушили, при этом получили пальмитат 9-гидроксирisperидона (2,67г; 80,4%).

В. Примеры композиций

Каждый из нижеприведенных препаратов получили в соответствии со следующей методикой:

Смачивающее вещество смешали с водой при комнатной температуре и добавили консервант. При перемешивании в смесь диспергировали суспендирующий агент и при необходимости добавляли

изотонирующее средство. Затем в перемешанную смесь диспергировали активный ингредиент и ее гомогенизировали и поместили в стерильные емкости. Все ингредиенты и вся аппаратура, применяемая во время приготовления водных суспензий были стерильными. В нижеприведенных таблицах все концентрации приведены в% по весу в расчете на объем всего препарата [% (вес./об.)].

Препарат 1 (F1)

	Пальмитат 9-гидроксириперидона*	15,6% (10% 9-гидроксириперидон)
	полисорбат 20	0,2%
10	натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мра□с	2%
	бензиловый спирт	1,5%
	вода	до 100%
	*Сложный эфир измельчили, но не просеяли.	
	Физико-химические свойства F1	
15	pH=6,52	
	вязкость =	20мПа□с
	осмомолярность =	±210мО см/кг

Препарат 2a, 2b и 2c (F2a, F2b, F2c)

20	Пальмитат 9-гидроксириперидона*	7,8% (5% 9-гидроксириперидон)
	полисорбат 20	0,1%
	натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мра□с	2%
	бензиловый спирт	1,5%
25	манит	2%
	вода	до 100%
	*Сложный эфир измельчили и разделили путем просеивания на три фракции:	
	F2a (размер частиц <10μм)	вязкость =19мПа□с
	F2b (10μм< размер частиц <30μм)	вязкость =29мПа□с
30	F2c (размер частиц >30μм)	вязкость = 32мра□с
	pH=6,86	
	осмомолярность =	±280мО см/кг

Препарат 3a, 3b и 3c (F3a, F3b, F3c)

35	Пальмитат 9-гидроксириперидона*	15,6% (10% 9-гидроксириперидон)
	полисорбат 20	0,2%
	натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мра□с	1%
	бензиловый спирт	1,5%
40	маннит	2%
	вода	до 100%
	*Сложный эфир измельчили и путем просеивания разделили на три фракции:	
	F3a (размер частиц <10μм)	вязкость = ±60мПа□с
	F3b (10μм< размер частиц <30μм)	вязкость = ±60мПа□с
45	F3c (размер частиц >30μм)	вязкость = ±60мПа□с
	pH=6,74	
	осмомолярность =	±280мО см/кг

Препарат 4 (F4)

50	Пальмитат 9-гидроксириперидона*	7,8% (5% 9-гидроксириперидон)
	полисорбат 20	0,2%
	натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мра□с	1%
	бензиловый спирт (для парентерального введения)	1,5%
55	безводный вторичный кислый фосфат натрия	0,9%
	моногидрат первичного кислого фосфата	0,6%
	вода	до 100%
	*Сложный эфир измельчили и просеяли с применением соответствующих стандартных сит, при этом активный ингредиент имел следующий гранулометрический состав:	
60	90% частиц (по объему)	≥0,5μм
	50% частиц (по объему)	≤5μм
	10% частиц (по объему)	≥15μм

Эфир стерилизовали путем облучения дозой 25кГу⁹⁰ γ и смешали с растворителем (фильтровали через 0,22μм мембранный фильтр и подвергнули обработке в автоклаве в течение 30 минут при 121°C) в стерильных условиях.

pH=7
вязкость = ±10мраПа·с
осмолярность = ±450мО см/кг

Введение с помощью шприца с размером иглы 22G1 1/4 не вызывало проблем.

Препараты 5a, 5b и 5c(F5a, F5b, F5c)			
	F5a	F5b	F5c
Пальмитат 9-гидроксириперидона	15,6%	23,4%	31,2%
полисорбат 20	0,2%	0,2%	0,3%
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мраПа·с	1%	1%	0,5%
бензиловый спирт (для парентерального введения)	1,5%	1,5%	1,5%
безводный вторичный кислый фосфат натрия	0,9%	0,9%	0,9%
моногидрат первичного кислого фосфата натрия	0,6%	0,6%	0,6%
вода до	100%	100%	100%
pH=7	7	7	7
вязкость (мраПа·с)	12	16	16
осмолярность (мО см/кг)	±450	±450	±450
С помощью шприца с размером иглы 22G 14	OK	OK	OK

С. Примеры фармакологических испытаний

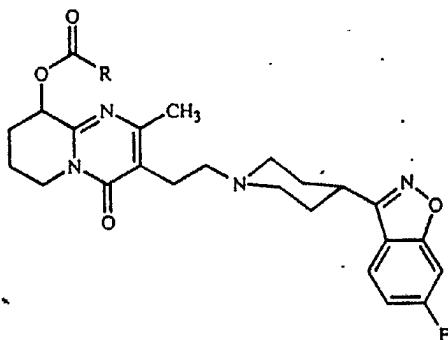
С1. Фармакологическое испытание F1 и аналогичных масляных препаратов

Четырем гончим собакам с применением иглы 21G внутримышечно ввели дозу F1, равную 2,5мг/кг массы тела. В таком же эксперименте применяли подобный препарат на основе Miglyol™ (Fα) и на основе кунжутного масла (Fβ), а также суспензию, содержащую деканоат 9-гидроксириперидона в кунжутном масле (Fγ). С применением иглы 21G ввели также препарат Miglyol™, а оба препарата на основе кунжутного масла ввели с применением иглы 19G. Из экспериментальных данных рассчитали следующие фармакокинетические препараты:

	Cmax (нг/мл)	Tmax (часы)	AUC0-672ч (нгПа·с/мл)	Cсредн. (нг/мл)	C672час (нг/мл)
F1	54,6(±7,3)	276(±80)	18210(±1350)	27,1	8,8(±4,7)
Fα	86,5(±33,2)	234(±82)	22082(±6319)	32,9	2,5(≤2,0-7,8)
Fβ	21,9(±9,4)	210(±84)	7054(±3489)	10,5	4,2(≤2,0-6,5)
Fγ	33,1(±18,2)	132(±42)	13875(±6208)	20,6	12,0(±5,6)

Формула винаходу

1. Фармацевтическая композиция, пригодная как препарат замедленного всасывания для внутримышечного или подкожного введения, содержащая в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество сложного эфира жирной кислоты 9-гидроксириперидона, имеющего формулу:



или его соли, или стереоизомера или стереоизомерной смеси, где R – это неразветвленный C₉₋₁₉-алкильный радикал, а в качестве фармацевтически приемлемого носителя - воду, в которой суспендирован активный ингредиент.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что R представляет собой неразветвленную C₁₅-цепь (пентадецильную) и активным ингредиентом является пальмитат 9-гидроксириперидона.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит суспендирующее средство и смачивающее средство.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что суспендирующим средством является натрийкарбоксиметилцеллюлоза и смачивающим средством - полисорбат 20.

5. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит один или несколько

ингредиентов, выбранных из консерванта, буфера и изотонирующего средства.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что консервантом является бензиловый спирт и изотонирующим средством – маннит или фосфатный буфер.

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что концентрация маннита составляет от 2 до 7 %.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что концентрация маннита составляет 5 %.

9. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она содержит по весу в расчете на общий объем композиции: от 3 до 20 % (вес./об.) пролекарства;

от 0,05 до 0,2 % (вес./об.) смачивающего средства;

от 0,5 до 2 % (вес./об.) суспендирующего средства;

до 2 % (вес./об.) консервантов и воды до 100 %.

10. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что содержит дополнительно одно или несколько изотонирующих средств, достаточных для того, чтобы сделать композицию изотонической с помощью сыворотки.

11. Композиция по п. 10, отличающаяся тем, что изотонирующее средство содержится в концентрации от 1 до 10 % (вес./об.).

12. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она имеет вязкость менее 75 мПа · с.

13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что она имеет вязкость менее 60 мПа · с.

14. Композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что в качестве препарата замедленного всасывания для внутримышечного или подкожного введения она пригодна для лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих нарушений, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой.

15. Способ приготовления фармацевтической композиции по любому из пунктов 1-13, в котором осуществляют смешивание активного ингредиента с носителем до получения гомогенной смеси.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что смешивают смачивающее средство с водой, добавляют к смеси консервант, диспергируют в смесь суспендирующее средство и активный ингредиент и гомогенизируют смесь, при этом все действия производят при перемешивании смеси.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что после диспергирования суспендирующего средства в смеси дополнительно растворяют при перемешивании изотонирующее средство.

18. Способ лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих нарушений, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой путем назначения пациенту эффективного количества композиции по пп. 1-13 в дозах от 2 до 4 мг/кг массы тела через каждые три недели или с более продолжительными интервалами.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.