



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 10 564 T2 2007.10.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 523 335 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 10 564.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/07619**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 756 455.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/006886**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.07.2003**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **22.01.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.04.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **20.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.10.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 47/38 (2006.01)**

**A61K 47/10 (2006.01)**

**A61K 47/26 (2006.01)**

**A61K 31/454 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**0216416 15.07.2002 GB**

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, Basel, CH**

(74) Vertreter:

**Eisenführ, Speiser & Partner, 80335 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR**

(72) Erfinder:

**WIECKHUSEN, Dierk, 79589 Binzen, DE;  
GLAUSCH, Alexandra, 79576 Weil am Rhein, DE;  
AHLHEIM, Markus, 79219 Staufen, DE**

(54) Bezeichnung: **INJIZIERBARE DEPOTFORMULIERUNG ENTHALTEND ILOPERIDONKRISTALLE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die Erfindung betrifft eine injizierbare Depot-Formulierung enthaltend Kristalle von Iloperidone oder eines Metaboliten davon, wobei die Freisetzung und Absorption der Kristalle im Plasma über die Kristallgröße korreliert werden kann.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Die kontrollierte Freisetzung eines aktiven Agens aus Poly(d,l-lactid-co-glycolid)-Mikrokugeln und der allgemeine Status des Gebrauchs derartiger Lactide wird in dem Artikel „Controlled Release of a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogue from Poly(d,l-lactide-co-glycolide) Mikrospheres“ von L. M. Sanders et al., J. of Pharm. Sci., 73, Nr. 9, Sept. (1984) diskutiert.

**[0003]** Mikroverkapselte Depot-Formulierungen von Iloperidone und einem Polyglycolid-Polylactid-Glucose-Stern-Polymer werden in den US-Anmeldungen Nr. 60/339,036, eingereicht am 30. Oktober 2001, und 60/339,037, eingereicht am 30. Oktober 2001 offenbart.

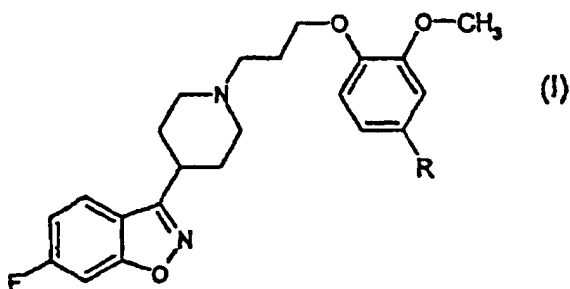
**[0004]** Das US-Patent Nr. 5,955,459 beschreibt Zusammensetzungen zur Behandlung von Schizophrenie die Konjugate aus Fettsäure und Iloperidone enthalten. Eine bevorzugte Fettsäure ist cis-Docosahexansäure.

**[0005]** Vorteilhaft wäre die Entwicklung einer Depot-Formulierung von Iloperidone oder einem Metaboliten davon, die chemisch so rein wie möglich ist, und die bei Sterilisationsprozessen, wie z.B.  $\gamma$ -Bestrahlung, stabil ist. Zudem soll die Depot-Formulierung im Plasma ein zuverlässiges, reproduzierbares und konstantes Konzentrationsprofil von Iloperidone oder einem Metaboliten davon nach Verabreichung an den Patienten, liefern.

## Zusammenfassung der Erfindung

**[0006]** Die vorliegende Erfindung stellt eine injizierbare Depot-Formulierung bereit, die Kristalle von Iloperidone oder einem Metaboliten davon oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz, Hydrat, Solvat, Polymorph oder Stereoisomer davon enthält, wobei die mittlere Partikelgröße ( $X_{50}$ -Wert) der Kristalle zwischen 1 und 200  $\mu\text{m}$  liegt.

**[0007]** Gemäß einem weiteren Aspekt liefert die Erfindung eine injizierbare Depot-Formulierung, die Kristalle der Struktur (I)



enthält, wobei R



ist

und der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle zwischen 1 und 200  $\mu\text{m}$  liegt.

**[0008]** Gemäß einem weiteren Aspekt liefert die Erfindung Kristalle von Iloperidone oder einem Metaboliten davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat, Polymorph oder Stereoisomer davon, wobei der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle zwischen 1 und 200  $\mu\text{m}$  liegt.

**[0009]** Überraschenderweise haben die Erfinder festgestellt, dass Depot-Formulierungen, die Kristalle von Iloperidone oder einem Metaboliten davon enthalten folgende Vorteile aufweisen: (i) die Freisetzung der Kris-

talle im Plasma kann mit der Größe der Kristalle korreliert werden; (ii) die Absorption der Kristalle im Plasma kann mit der Größe der Kristalle korreliert werden; (iii) die Partikelgröße der Kristalle kann durch Kristallisationstechnik und/oder Vermahlen kontrolliert werden; (iv) die Kristalle sind bei Lagerung stabil, und auch in Sterilisationsprozessen, wie z.B. bei der Behandlung mit  $\gamma$ -Strahlung.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0010] [Fig. 1](#) ist eine Photomikrographie von Iloperidone-Kristallen wobei ein Raster 100  $\mu\text{m}$  entspricht.

[0011] [Fig. 2](#) ist eine Photomikrographie von Iloperidone-Kristallen nach dem Vermahlen, wobei 1 Raster 250  $\mu\text{m}$  entspricht.

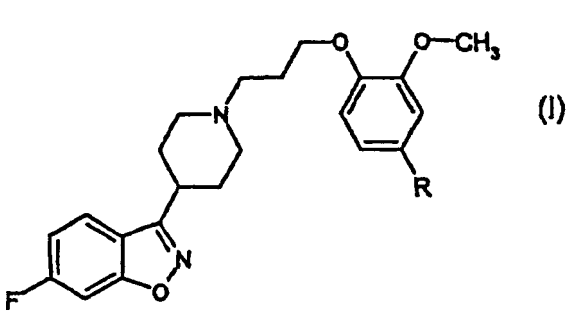
[0012] [Fig. 3](#) zeigt einen Graph, bei dem die durchschnittliche Plasmakonzentration von Kristallen der Iloperidone-Depot-Formulierung mit einem  $X_{50}$ -Wert von 16 und 30  $\mu\text{m}$  in weiblichen Kaninchen gegen die Zeit aufgetragen ist.

[0013] [Fig. 4](#) zeigt einen Graph, bei dem die durchschnittliche Plasmakonzentration von Kristallen der Iloperidone-Depot-Formulierung mit einem  $X_{50}$ -Wert von 170  $\mu\text{m}$  in weiblichen Kaninchen gegen die Zeit aufgetragen ist.

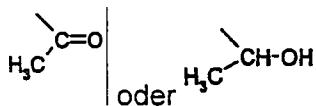
#### Beschreibung der Erfindung

[0014] Iloperidone ist 1-[4-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxyphenyl]ethanon. Der Begriff "Iloperidone", wie er hier verwendet, beinhaltet alle Salze, Hydrate, Solvate, Polymorphe, wie z.B. amorphe Strukturvarianten und/oder Stereoisomere davon. Metabolit des Iloperidone ist 1-[4-[3-[4-(6-Fluor(d)isoxazol-3-yl)-peridin-1-yl]propoxy]-3-methoxyphenyl]ethanol. Der Begriff „Metabolite des Iloperidone“ schließt dessen Salze, Hydrate, Solvate, Polymorphe, wie z.B. amorphe Strukturvarianten und/oder Stereoisomere ein.

[0015] Bevorzugt haben die Kristalle die Struktur (I)

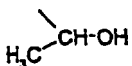


wobei R

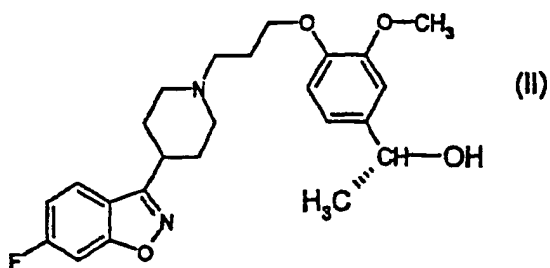


ist.

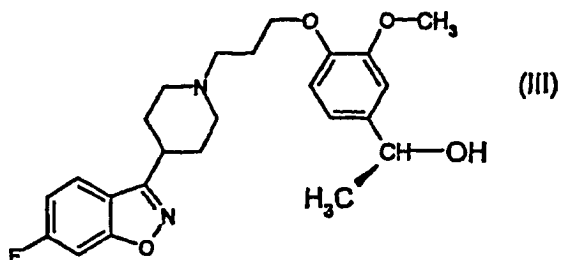
[0016] Es ist anzumerken, dass dann, wenn R



ist, die Kristalle sowohl als (R)- als auch als (S)-Enantiomeren oder als racemisches Gemisch derselben vorliegen können. Das (S) Enantiomer hat die Struktur (II)



[0017] Das (R)-Enantiomer hat die Struktur (III).



[0018] Die Kristalle können in Form von Nadeln, trigonalen Strukturen, tetragonalen Strukturen, flachen Stäbchen, Würfeln, Quadern oder plättchenförmig vorliegen. Die mittlere Partikelgröße ( $X_{50}$ -Wert) der Kristalle liegt bevorzugt zwischen etwa 1 und etwa 200  $\mu\text{m}$ , bevorzugter zwischen 10 und 170  $\mu\text{m}$ , wobei die Anwendung der Depot-Formulierung am Patienten mittels einer Nadel mit Standardgröße (typischerweise 18 oder 20 Gauge) erfolgen kann. Die am meisten bevorzugte durchschnittliche Partikelgröße ( $X_{50}$ -Wert) der Kristalle liegt zwischen 15 und 70  $\mu\text{m}$ .

[0019] Die Kristalle können in der gewünschten Kristallgröße durch Kristallzüchtung hergestellt werden oder direkt durch Kristallisationstechnik. Alternativ können die Kristalle auch in größerer Kristallgröße hergestellt werden als für die Depot-Formulierung gewünscht. In diesen Fällen können die Kristalle gemahlen oder gewalzt werden, um Kristalle mit einer Größe im gewünschte Bereich zu erhalten. Ein solcher Mahlschritt ist wichtig um z.B. eine bestimmte Kristallgrößenverteilung der Kristalle zu erhalten. Im Prinzip kann jede Mahlvorrichtung verwendet werden, z.B. eine Bolzenmühle. Im Anschluß an den Mahlvorgang können die Kristalle ggf. durch einen Aussiebschacht oder ein Sieb geführt werden, wobei Kristalle der gewünschten Größe zurück bleiben, während Kristalle außerhalb der gewünschten Größenverteilung (entweder zu klein oder zu groß) verworfen werden.

[0020] Ferner liegt es auch im Schutzbereich der Erfindung eine Depot-Formulierung der vorliegenden Erfindung in Form einer Suspension in einem entsprechenden Träger bereitzustellen. Wässrige Suspensionen, z.B. solche, bei denen die Kristalle in Wasser suspendiert sind, sind bevorzugt. Die Erfinder haben festgestellt, dass im Falle einer Suspension, die Kristalle vorzugsweise mit einem oder mehreren zusätzlichen Inhaltsstoffen verabreicht werden.

[0021] Zusätzliche Inhaltsstoffe, wie sie in der Depot-Formulierung der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, schließen natürliche und/oder künstliche Inhaltsstoffe, die üblicherweise zur Zubereitung pharmazeutischer Formulierungen verwendet werden, ein. Beispiele zusätzlicher Inhaltsstoffe beinhalten Tenside, Lösungsvermittler, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Isotonizität einstellende Mittel, Dispergiermittel, Befeuchtungsmittel, Füllstoffe, Lösungsmittel, Puffer, Stabilisatoren, Schmiermittel und Verdicker. Eine Kombination von zusätzlichen Inhaltsstoffe ist ebenso möglich. Als zusätzliche Inhaltsstoffe bzw. Zusatzstoffe werden bevorzugt verwendet: Tenside, Isotonizität einstellende Mittel und Verdicker. Allgemein sind diese Substanzen und deren Einsatzkonzentrationen in parenteralen Formulierungen dem Fachmann hinreichend bekannt, weshalb nur Beispiele bevorzugter Inhaltsstoffe beschrieben werden. Die Depot-Formulierungen der Erfindung sollen aber nicht auf die folgenden Beispiele der bevorzugten Zusatzstoffe beschränkt sein.

[0022] Beispiele für Tenside können sein: Sorbitanfettsäureester, wie Sorbitantrioleat, Phosphatide wie Lecithin, Gummi arabicum, polyoxyethylierte Sorbitanmonooleate und andere ethoxylierte Fettsäureester von Sorbitan, Polyoxyalkylenderivate von Propylenglycol, wie sie unter dem Handelsnamen PLURONICS, insbesondere PLURONICS F68 erhältlich sind; polyoxyethylierte Fette, polyoxyethylierte Oleotriglyceride, linolisierte Oleotriglyceride, Polyethyleneoxidkondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenole oder Fettsäuren

oder 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)imidazolidon-(2). "Polyoxyethyliert" beschreibt in diesem Zusammenhang Verbindungen, die Polyoxyethylenketten mit einem Polymerisationsgrad generell zwischen 2 und 40, bevorzugt zwischen 10 und 20 aufweisen. Ein bevorzugtes Tensid ist ein Polyoxyalkylenderivat von Propylenglycol, wie PLURONICS F68 der Firma BASF.

**[0023]** Die Menge an Tensid in der Depot-Formulierung der vorliegenden Erfindung liegt in einem Bereich, wie sie für parenterale Formulierungen üblich ist, bevorzugt etwa 0,5 bis etwa 10 mg/ml.

**[0024]** Beispiele für Verdicker können sein: Croscarmellose Natrium, Natriumcarboxymethylcellulose und Hydroxypropylcellulose. Ein bevorzugter Verdicker ist Carboxymethylcellulose.

**[0025]** Die Menge an Verdicker in der Depot-Formulierung der Erfindung liegt in einem Bereich, wie sie für parenterale Formulierungen üblich ist, bevorzugt im Bereich von etwa 2 bis etwa 25 mg/ml.

**[0026]** Beispiele für die Isotonizität einstellende Mittel, die der Depot-Formulierung Tonizität verleihen können, um dem Abfließen von Wasser über eine Zellmembran vorzubeugen, können sein: Salze wie NaCl; Zucker, wie Dextrose, Mannitol und Lactose. Bevorzugtes Mittel zum Einstellen der Isotonizität ist Mannitol.

**[0027]** Die Menge an die Isotonizität einstellendem Mittel in der Depot-Formulierung der Erfindung liegt in dem Bereich, der für parenterale Formulierungen üblich ist.

**[0028]** Die Menge an Iloperidone oder eines Metaboliten davon in der Depot-Formulierung variiert in Abhängigkeit des Schweregrades des zu behandelnden Zustandes. Die Depot-Formulierungen der Erfindung sind vorzugsweise injizierbar und können intramuskulär oder subkutan injiziert werden. Die durch Injektion verabreichten Depot-Formulierungen bieten eine effektive Behandlungsmöglichkeit von Krankheiten über eine längere Periode, z.B. über 2 bis 8 Wochen. Die Depot-Formulierung erlaubt eine kontrollierte Freisetzung von Iloperidone oder eines Metaboliten davon durch das sich Auflösen der Kristalle. Damit einhergehend ist die konstante Aufrechterhaltung des Pegels an Iloperidone oder eines Metaboliten davon über eine längere Zeitperiode.

**[0029]** Die Menge an Iloperidone oder eines Metaboliten davon, die mit einer Injektion abgegeben wird, liegt vorzugsweise in einem Bereich um etwa 10 bis etwa 1000 mg. Besonders bevorzugt liegt die Menge an Iloperidone oder eines Metaboliten davon, die in einer Injektion verabreicht wird, in einem Bereich von etwa 100 bis etwa 750 mg.

**[0030]** In einer Ausführungsform der Erfindung werden die Kristalle definierter Größe in Glasampullen gefüllt, mit Stickstoff gespült und mit einem Gummiverschluß versiegelt. Die Ampulle kann abschließend mit  $\gamma$ -Strahlung sterilisiert werden, bevorzugt in einem Bereich von 25–35 kGy oder unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden.

**[0031]** In einer Ausführungsform der Erfindung werden die Iloperidone-Kristalle in den Körper injiziert.

**[0032]** In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden die Kristalle des Metaboliten von Iloperidone in den Körper injiziert.

**[0033]** In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden die Iloperidone-Kristalle in Wasser suspendiert und die Suspension wird in den Körper injiziert.

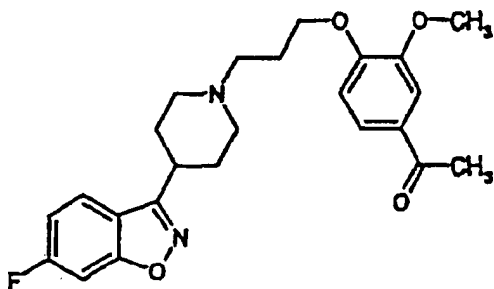
**[0034]** In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden die Metaboliten von Iloperidone in Wasser suspendiert und die Suspension wird in den Körper injiziert.

**[0035]** Die Depot-Formulierung der vorliegenden Erfindung eignet sich zur Behandlung von Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems, zum Beispiel von Psychosen wie z.B. Schizophrenie. Die Erfindung betrifft des weiteren eine Verpackung, enthaltend einen Behälter, der die Depot-Formulierung und Instruktionen zum Gebrauch der Depot-Formulierung zur Behandlung von Schizophrenie bei einem Patienten enthält.

**[0036]** Die folgenden Beispiele beschreiben ferner Materialien und Methoden um die Erfindung weiter auszuführen. Die Beispiele sollen die Erfindung nicht einschränken.

## Beispiel 1:

Herstellung von 1-[4-[3-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxyphenyl]ethanon mit folgender Struktur:



**[0037]** In einem 2 l Erlenmeyerkolben mit Magnetrührer und Rückflusskühler wurden unter Stickstoffatmosphäre und bei Außentemperaturen von 20–25°C 250 g Iloperidone und 1050 g Butylacetat vorgelegt. Die hellbraune Suspension wurde erhitzt auf eine Innentemperatur von 80°C, wobei sich eine bräunliche Lösung bildete. Die Lösung wurde unter Stickstoffatmosphäre über Zellstoff (Cellflock) in einen vorgeheizten 2,5 l Glasessel mit Flügelrührer und Rückflusskühler filtriert. Der Erlenmeyerkolben und der Filter wurden mit warmem Butylacetat gewaschen (ca. 70°C). Die bräunliche Lösung wurde erneut auf eine Innentemperatur von 80°C erhitzt und für 5 bis 10 Minuten lang gerührt. Die Lösung wurde mit einer Abkühlrate von 0,75 K/min auf eine Innentemperatur von 65°C abgekühlt und beimpft mit 2,5 g gemahlenem Iloperidone, das in 7,5 g Butylacetat suspendiert und mittels Ultraschall behandelt worden war.

**[0038]** Die Suspension wurde mit einer Abkühlrate von 0,25 K/min auf eine Innentemperatur von 0°C abgekühlt und 2 bis 12 Stunden bei 0°C Innentemperatur gerührt. Die Suspension wurde über eine Glasnutsche (O = 110 mm) 15 Sekunden lang filtriert. Der Filterkuchen (Kuchendicke = 4 cm) wurde mit Mutterlauge und 275 g kaltem Butylacetat (0°C) in 2 Portionen gespült.

**[0039]** Es wurden 315 g Iloperidone als nasser, leicht bräunlicher Filterkuchen erhalten. Das nasse Produkt wurde bei Außentemperatur von 50–60°C unter einem Vakuum von < 2 mbar für ca. 16–24 Stunden getrocknet. Es wurden 238,3 g Iloperidone erhalten. Die theoretische Ausbeute beträgt 94,4%.

## Beispiel 2:

**[0040]** 120 mg der in Beispiel 1 hergestellten Iloperidone-Kristalle, mit einer Partikelgröße von  $X_{50} = 32 \mu\text{m}$ , wurden durch Schütteln mit 1 ml einer Mischung enthaltend Carboxymethylcellulose, PLURONICS F68 und Mannitol aufbereitet, wobei eine homogene Suspension entstand. Die Suspension wurde aus der Ampulle mittels Spritze entnommen und in Kaninchen injiziert.

## Beispiel 3:

**[0041]** 850 g der in Beispiel 1 hergestellten Iloperidone-Kristalle, mit einer Partikelgröße von  $X_{50} = 15 \mu\text{m}$ , wurden aufbereitet, indem mit 2 ml einer Mischung enthaltend Natriumcarboxymethylcellulose, PLURONICS F68 und Mannitol geschüttelt und verwirbelt wurde bis eine homogene Suspension erhalten wurde. Die pastenartige Suspension wurde mittels Spritze aus einer Ampulle entnommen und in Kaninchen injiziert.

## Beispiel 4:

**[0042]** 850 g der in Beispiel 1 hergestellten Iloperidone-Kristalle, mit einer Partikelgröße von  $X_{50} = 51 \mu\text{m}$ , wurden durch Schütteln mit 2 ml einer Mischung enthaltend Natriumcarboxymethylcellulose, PLURONICS F68 und Mannitol aufbereitet, bis eine homogene Suspension erhalten wurde. Die Suspension wurde mittels Spritze aus einer Ampulle entnommen und in Kaninchen injiziert.

## Beispiel 5:

**[0043]** [Fig. 3](#) zeigt einen Graph bei dem die durchschnittliche Plasmakonzentration von Kristallen der Iloperidone-Depot-Formulierung mit einem  $X_{50}$ -Wert von 16 und 30  $\mu\text{m}$  in weiblichen Kaninchen gegen die Zeit aufgetragen ist. Die Formulierungen waren bezüglich der Dosis an Iloperidone auf 20 mg/kg für jedes Kaninchen

normalisiert. Jede Formulierung wurde in 6 Kaninchen injiziert. [Fig. 3](#) zeigt, dass Depot-Formulierungen, die mit Iloperidone-Kristallen mit  $X_{50} = 16 \mu\text{m}$  hergestellt worden waren, mindestens 16 Tage lang im Plasma vorzufinden waren. Die Depot-Formulierungen, die mit Iloperidone-Kristallen mit  $X_{50} = 30 \mu\text{m}$  hergestellt worden waren, verblieben im Plasma der Kaninchen mindestens 25 Tage. Die durchschnittlichen, bezüglich der Dosis normalisierten pharmakokinetischen Parameter des Iloperidone im Plasma für jede Kristallgröße sind in Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I

Formulierung	Aktuelle Dosis von Iloperidone [mg/kg]	$C_{\text{max,d}}$ [ng/ml]	$T_{\text{max,d}}$ [d] Mittelwert
16 $\mu\text{m}$	16,7	53,2	6
30 $\mu\text{m}$	17,0	35,3	9

[0044] Die Ergebnisse in Tabelle 1 und im Graphen in [Fig. 3](#) zeigen deutlich, dass die durchschnittliche Plasmakonzentration von Iloperidone mit der Partikelgröße der Iloperidone-Kristalle korreliert werden kann.

Beispiel 6:

[0045] [Fig. 4](#) zeigt einen Graph, bei dem die durchschnittliche Plasmakonzentration von Kristallen der Iloperidone-Depot-Formulierung mit einem  $X_{50}$ -Wert von 170  $\mu\text{m}$  in weiblichen Kaninchen gegen die Zeit aufgetragen ist. Die Formulierungen waren bezüglich der Dosis auf 20 mg/kg Iloperidone für jedes Kaninchen normalisiert. Jede Formulierung wurde in 6 Kaninchen injiziert. [Fig. 4](#) zeigt, dass die Depot-Formulierungen, die mit Iloperidone-Kristallen mit  $X_{50} = 170 \mu\text{m}$  hergestellt worden waren, mindestens 30 Tage lang im Plasma der Kaninchen verblieben. Die durchschnittlichen, bezüglich der Dosis normalisierten pharmakokinetischen Parameter des Iloperidone im Plasma sind in Tabelle II zusammengefasst.

Tabelle II

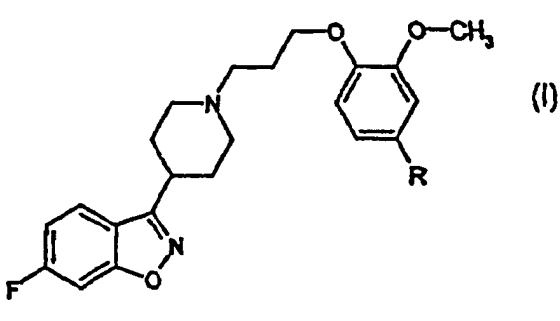
Formulierung	Aktuelle Dosis von Iloperidone [mg/kg] im Durchschnitt	$C_{\text{max,e}}$ [ng/ml] im Durchschnitt	$T_{\text{max,e}}$ [d] Mittelwert
170 $\mu\text{m}$	15,7 $\pm$ 1,9	37,4 $\pm$ 11,2	10,5

[0046] Depot-Formulierungen, die aus Kristallen von Iloperidone oder eines Metaboliten davon bestehen, haben folgende Vorteile: (i) die Freisetzung der Kristalle im Plasma kann mit der Größe der Kristalle korreliert werden; (ii) die Absorption der Kristalle im Plasma kann mit der Größe der Kristalle korreliert werden; (iii) die Partikelgröße der Kristalle kann durch Kristallisationstechnik und/oder Vermahlen kontrolliert werden; (iv) die Kristalle sind bei Lagerung stabil, und auch im Sterilisationsprozess, wie z.B. bei der Behandlung mit  $\gamma$ -Strahlung.

## Patentansprüche

1. Injizierbare Depot-Formulierung enthaltend Kristalle von Iloperidone oder seines Metaboliten oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Hydrats, Solvats, Polymorphs und Stereoisomers davon, wobei der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle 1 bis 200  $\mu\text{m}$  beträgt.

2. Injizierbare Depot-Formulierung nach Anspruch 1 enthaltend Kristalle folgender Struktur (I)



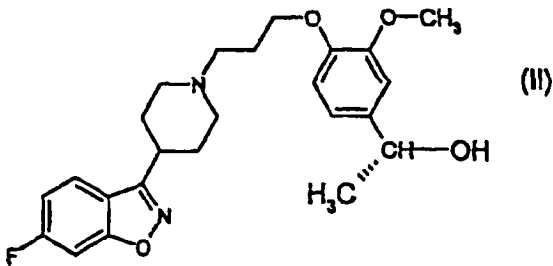
wobei R



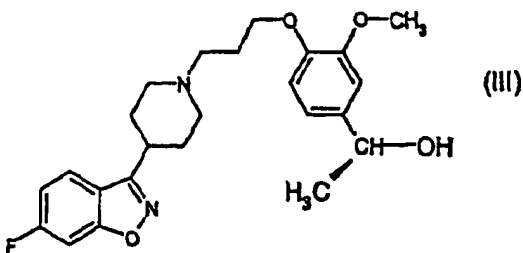
ist

und der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle 1 bis 200  $\mu\text{m}$  beträgt.

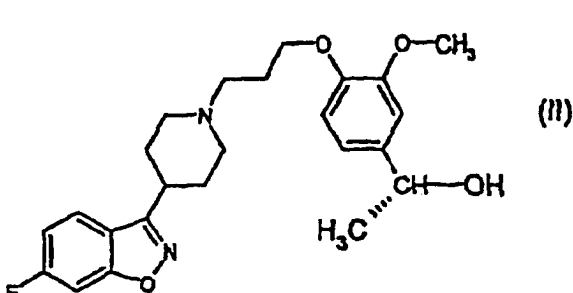
3. Depot-Formulierung nach Anspruch 2, wobei die Kristalle folgende Struktur (II) haben:



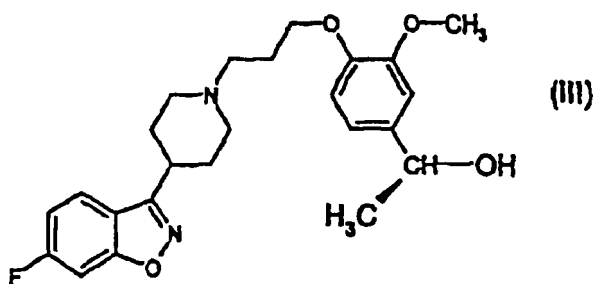
4. Depot-Formulierung nach Anspruch 2, wobei die Kristalle folgende Struktur (III) haben:



5. Depot-Formulierung nach Anspruch 2, wobei die Kristalle als Kombination von Kristallen mit Struktur (II)



und von Kristallen mit Struktur (III)



vorliegen.

6. Depot-Formulierung nach Anspruch 1, wobei die Kristalle eine Form haben, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Nadeln, trigonalen Formen, tetragonalen Formen, flachen Stäbchenformen, Würfeln, Quadern und plättchenförmigen Nadeln.

7. Depot-Formulierung nach Anspruch 1, wobei der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle zwischen 10 und 170  $\mu\text{m}$  liegt.

8. Depot-Formulierung nach Anspruch 7, wobei der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle zwischen 15 und 70  $\mu\text{m}$  liegt.

9. Depot-Formulierung nach Anspruch 1, wobei ein geeigneter Träger verwendet wird um eine Suspension der Kristalle zu bilden.

10. Depot-Formulierung nach Anspruch 9, wobei der geeignete Träger Wasser ist.

11. Depot-Formulierung nach Anspruch 1, die zusätzlich Inhaltsstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Tensiden, Lösungsvermittlern, Emulgatoren, Konservierungsmitteln, die Isotonizität einstellenden Mitteln, Dispergiermitteln, Befeuchtungsmitteln, Füllstoffen, Lösungsmitteln, Puffern, Stabilisatoren, Schmiermitteln, Verdickern und Kombinationen hieraus, enthält.

12. Depot-Formulierungen nach Anspruch 11, wobei das Tensid aus einer Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus: Sorbitanfettsäureestern, Phosphatiden, polyoxyethyliertem Sorbitanmonooleat, Polyoxyalkylenderivat von Propylenglycol, polyoxyethylierten Fetten, polyoxyethylierten Oleotriglyceriden, linolisierten Oleotriglyceriden, Polyethylenoxidkondensationsprodukten von Fettalkoholen und Alkylphenol.

13. Depot-Formulierung nach Anspruch 12, wobei das Tensid ein Polyoxyalkylenderivat von Propylenglycol ist.

14. Depot-Formulierung nach Anspruch 11, wobei die Konzentration des Tensids im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 10 mg/ml liegt.

15. Depot-Formulierung nach Anspruch 11, wobei der Verdicker ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Calciumcarboxymethylcellulose und vernetzter Carboxymethylcellulose.

16. Depot-Formulierung nach Anspruch 15, wobei der Verdicker Natriumcarboxymethylcellulose ist.

17. Depot-Formulierung nach Anspruch 11, wobei die Konzentration des Verdickers im Bereich von etwa 2 bis etwa 25 mg/ml liegt.

18. Depot-Formulierung nach Anspruch 11, wobei das die Isotonizität einstellende Mittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Salzen, wie NaCl; Zuckern, wie Dextrose, Mannitol und Lactose.

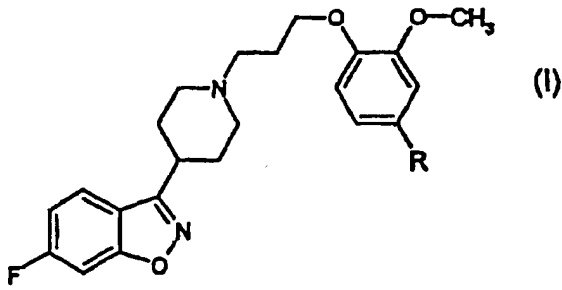
19. Depot-Formulierung nach Anspruch 18, wobei das die Isotonizität einstellende Mittel Mannitol ist.

20. Depot-Formulierung nach Anspruch 1, wobei die Menge an Iloperidone oder seines Metaboliten, die in einer Injektion verabreicht wird, etwa 10 mg bis etwa 1000 mg ist.

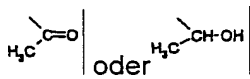
21. Depot-Formulierung nach Anspruch 20, wobei die Menge an Iloperidone oder seines Metaboliten, die in einer Injektion verabreicht wird, etwa 100 mg bis etwa 750 mg ist.

22. Packung enthaltend einen Behälter, enthaltend eine injizierbare Depot-Formulierung enthaltend Kristalle von Iloperidone oder seines Metaboliten, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Hydrats, Solvats, Polymorphs oder Stereoisomers desselben, wobei der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle zwischen 1 und 200  $\mu\text{m}$  liegt.

23. Packung enthaltend einen Behälter enthaltend eine injizierbare Depot-Formulierung mit Kristallen der Struktur (I)



wobei R

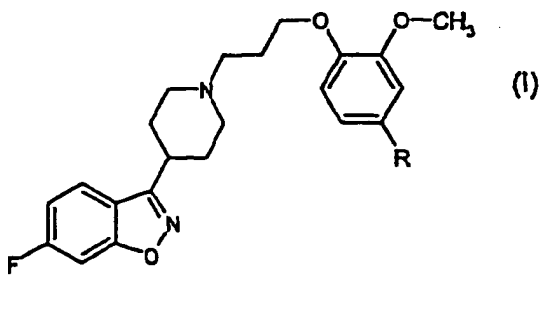


ist

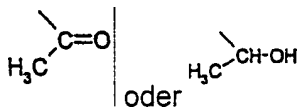
und der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle 1 bis 200  $\mu\text{m}$  beträgt.

24. Kristalle von Iloperidone oder seines Metaboliten oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Hydrats, Solvats, Polymorphs oder Stereoisomers desselben, wobei der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle zwischen 1 und 200  $\mu\text{m}$  liegt.

25. Kristalle nach Anspruch 24 mit der Struktur (I):



wobei R



ist

und der  $X_{50}$ -Wert der Kristalle 1 bis 200  $\mu\text{m}$  beträgt.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

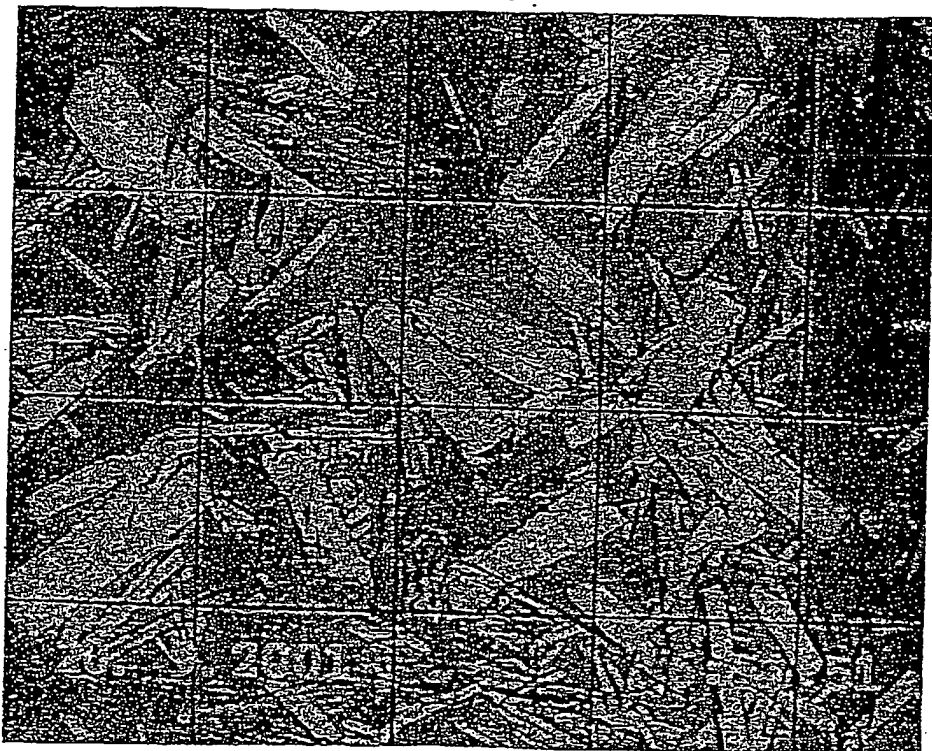


Fig. 1

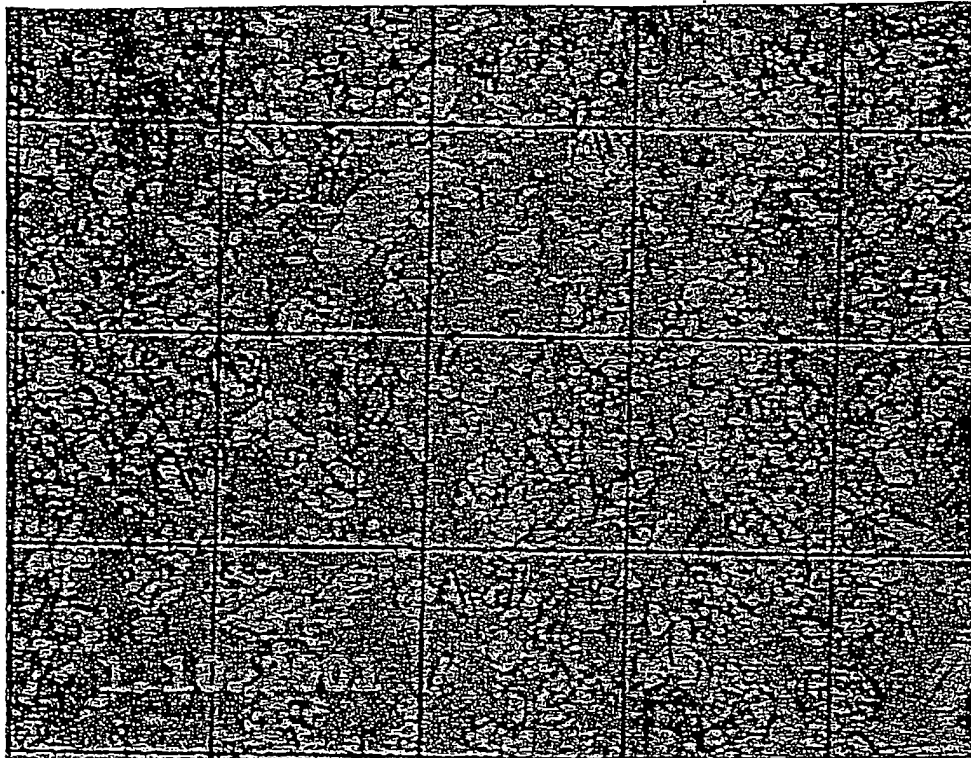


Fig. 2

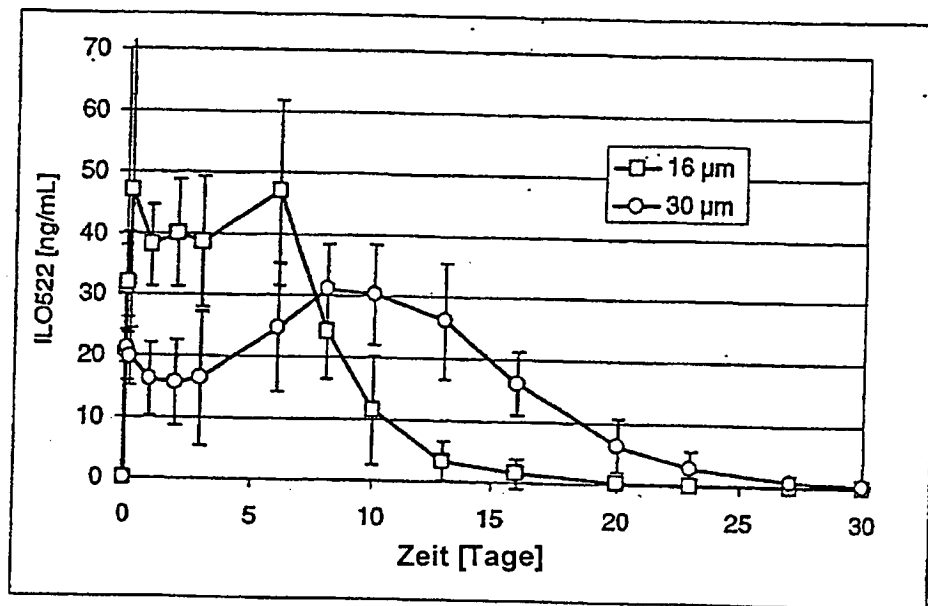


Fig. 3

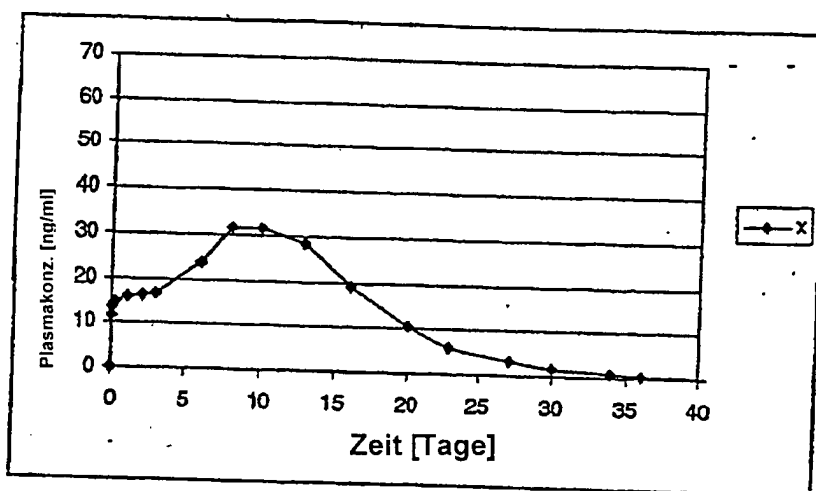


Fig. 4