

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **031819**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2019.02.28**

**(51)** Int. Cl. *A61K 47/34* (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**201401346**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2013.05.31**

---

**(54) СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ИМПЛАНТИРУЕМОЙ ФОРМЫ РИСПЕРИДОНА ИЛИ ПАЛИПЕРИДОНА**

---

**(31)** 12170362.3

**(56)** EP-A1-2529757

**(32)** 2012.05.31

EP-A2-2529756

**(33)** EP

WO-A1-2011151355

**(43)** 2015.04.30

WO-A2-2011151356

**(86)** PCT/EP2013/061320

**(87)** WO 2013/178812 2013.12.05

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:

**ЛАБОРАТОРИОС  
ФАРМАСЕУТИКОС РОВИ, С.А. (ES)**

**(72)** Изобретатель:

**Гутьерро Адурис Ибон, Франко  
Родригес Гильермо (ES)**

**(74)** Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

**(57)** Изобретение относится к способу приготовления инъекционной внутримышечно композиции, пригодной для формирования твердого имплантата *in situ* в организме и содержащей лекарственное средство, которое представляет собой рisperидон и/или палиперидон или его фармацевтически приемлемую соль в любой комбинации, биосовместимый сополимер на основе молочной и гликолевой кислоты с соотношением мономеров молочной к гликолевой кислоте от 45:55 до 55:45 и растворитель диметилсульфоксид (ДМСО). Способ включает этап создания биосовместимого сополимера, имеющего исходную молекулярную массу 56 кДа, с последующей коррекцией его молекулярной массы до 30-46 кДа и его характеристической вязкости до 0,25-0,31 дл/г посредством его облучения гамма- или бета-излучением дозой 25 кГр, при температуре от -40 до 15°C. Полученная композиция высвобождает лекарственный препарат, действующий немедленно и непрерывно с момента введения на протяжении не менее 4 недель, и композиция имеет фармакокинетический профиль *in vivo*, делающий ее пригодной для введения каждые 4 недели или даже с более длительными интервалами.

---

**031819 B1**

**031819 B1**

### Область применения

Изобретение относится к фармацевтическим композициям для внутримышечных инъекций, содержащим лекарственное вещество рisperидон, его фармацевтически приемлемые соли и/или его метаболиты, такие как палиперидон, высвобождающие лекарственное вещество, начинающее действовать медленно и действующее непрерывно на протяжении минимум 4 недель. Благодаря фармакологическому профилю *in vivo* композиции пригодны для введения каждые 4 недели или с более длительными интервалами времени.

Настоящее изобретение относится к лекарственным композициям для инъекций, формирующим *in situ* биоразлагаемые имплантаты с содержанием рisperидона и/или палиперидона.

#### Предпосылки создания изобретения

Рisperидон и палиперидон представляют собой атипичные антипсихотические препараты с содержанием функциональных групп бензизоксазола и пиперидина, которые действуют как сильные дофаминергические антагонисты и селективные антагонисты серотониновых рецепторов. С 1993 года Рisperидон признан FDA препаратом для лечения шизофрении. Это единственный препарат, который в настоящее время одобрен для лечения шизофрении у молодых людей в возрасте до 18 лет, а также в сочетании с литием для лечения биполярных расстройств у детей/молодежи в возрасте 10-18 лет. Традиционное лечение шизофрении с помощью рisperидона включает ежедневный пероральный прием таблеток, однако препарат также доступен в виде раствора и растворяющихся во рту таблеток.

Одной из типичных проблем, с которой обычно сталкиваются пациенты, нуждающиеся в лечении палиперидоном, является нарушение некоторыми больными шизофренией режима лечения, в особенности в случаях, когда он предполагает ежедневный прием лекарственных средств, что приводит к появлению психотического криза. Кроме того, этот вид терапии приводит к резким изменениям концентраций препарата в плазме крови пациентов (измеряемых как диапазон различий между  $C_{max}$  и  $C_{min}$ ), что оказывает негативное влияние на их настроение.

В связи с этим рisperидон и палиперидон являются лекарственными препаратами, потенциально подходящими для систем постоянной доставки в организм, так как одна доза может вводиться пациентам с большими интервалами времени и обеспечивать длительный эффект без необходимости контроля за ежедневным приемом лекарственных средств со стороны ухаживающих за больными лиц, причем уровень концентраций препарата в плазме крови пациента будет более однородным. Другие показания могут включать биполярную манию и шизоаффективное расстройство; также препарат может оказывать благоприятный терапевтический эффект на пациентов с аутизмом, синдромом Аспергера и синдромом Туретта.

Рisperидон изначально появился на фармацевтическом рынке под наименованием Risperdal®, а с недавних пор стал препаратом-генериком. В настоящее время основным из имеющихся в продаже депонированным атипичным антипсихотическим препаратом является Risperdal Consta®, инъекционный препарат пролонгированного действия с содержанием рisperидона. Он представляет собой препарат для внутримышечного введения два раза в неделю с содержанием микрочастиц PLGA и предназначен для поддержания терапевтического уровня рisperидона в организме. Однако из-за свойственной лекарственным препаратам, основанным на микрочастицах, фазы естественного отставания в первые недели лечения пациенту необходимо также ежедневно принимать перорально дозу рisperидона. Приблизительно через три недели после однократной внутримышечной инъекции Risperdal Consta® и последующего ежедневного перорального приема рisperидона микросферы начнут высвобождать достаточное количество рisperидона в общую систему кровообращения, и пациент может прекратить пероральный прием ежедневной дозы. В то же время, в этот период существует риск несоблюдения пациентом режима перорального приема препарата. Кроме того, присутствие в организме двух доз препарата в одно и то же время может привести к побочным явлениям, таким как отклонения в поведении пациента и интоксикация организма.

Недавно получено разрешение на продажу палиперидона в качестве первого перорального атипичного антипсихотического средства с длительным высвобождением, которое достигается за счет пероральной осмотической системы доставки с контролируемым высвобождением. Палиперидон пролонгированного действия (ER) (патентная заявка WO2006/17537) представлен на фармацевтическом рынке под торговым наименованием Invega Sustenna® (Инвега Сустенна), а его ненасыщенные производные описаны в патентной заявке WO2008/128436. Другие лекарственные формы палиперидона для перорального применения с замедленным высвобождением находятся в стадии разработки. Благодаря наличию вторичной гидроксильной группы палиперидон может использоваться в качестве пролекарства. Патентная заявка WO2009/15828 подробно описывает кислотолабильные низкомолекулярные пролекарства палиперидона, предназначенные для гидролиза в желудке.

Поэтому, с учетом современного уровня развития техники, представляется интересным разработать депонированные инъекционные формы рisperидона и/или палиперидона самого пролонгированного действия. Существует острая необходимость в улучшении соблюдения предписанных лечебных режимов, в частности, при лечении шизофрении. Разработка депонированных инъекционных форм препара-

тов, вводимых один раз в неделю или с более длительными интервалами времени, станет важным шагом вперед для обеспечения непрерывного, стабильного и эффективного лечения. В патенте США №5965168 (US5965168) описываются составы формулы I, которые изготавливаются с использованием микрочастиц пролонгированного высвобождения. Рисперидон упоминается в качестве предпочтительного компонента и используется в качестве основы для всех экспериментов в данной области. На рис. 5 представлена кривая зависимости "концентрация в плазме крови - время" активного вещества (сочетание рисперидона и палиперидона) после внутримышечного введения депонированной формы рисперидона.

Патентная заявка WO2008/153611 описывает препараты рисперидона и его метаболитов пролонгированного высвобождения. В данном случае рисперидон смешивается с растворимым термопластичным полимером и образует остаток, заключенный в капсулу, из которой после инъекции медленно высвобождается рисперидон. Европейский патент EP2234617 описывает пролекарства на основе палиперидона со сложной эфирной связью. Вещество палиперидона пальмитат одобрено в качестве атипичного антипсихотического препарата для внутримышечного введения один раз в месяц для лечения шизофрении и предотвращения возвращения ее симптомов. Палиперидона пальмитат имеет субмикрочастичную структуру. В связи с ограниченной скоростью растворения палиперидона пальмитат имеет кинетику высвобождения с постоянной скоростью, где период полувыведения контролируется константой скорости всасывания. Кроме того, объем инъекционного лекарственного препарата, также оказывает воздействие на кажущуюся константу скорости абсорбции. Помимо этого, было обнаружено, что при введении препарата в дельтовидную мышцу исходная концентрация в плазме крови стремительно возрастает, что способствует быстрому достижению потенциальных терапевтических концентраций. Следовательно, чтобы обеспечить быстрое достижение терапевтических концентраций палиперидона у пациентов, предпочтительнее вводить начальную насыщающую дозу палиперидона пальмитата в дельтовидные мышцы. Насыщающая доза должна составлять примерно 100-150 мг-экв. палиперидона в форме палиперидона пальмитата. После введения первой или, что предпочтительнее, второй насыщающей дозы у пациентов будет достигаться стабильная концентрация палиперидона в плазме крови, после чего возможно дальнейшее введение препарата в дельтовидную или ягодичную мышцы. Тем не менее, желательно, чтобы дальнейшие инъекции пациенты получали в ягодичную мышцу. Патент США № US2009/163519 описывает соответствующий режим дозирования инъекционных препаратов эфиров палиперидона пальмитинового типа длительного действия.

Другие антипсихотические лекарственные препараты депонированной формы также требуют приема сопутствующих пероральных препаратов или введения бустер-инъекций для достижения надлежащей концентрации активного препарата в плазме крови. Например, Risperdal Consta® требует перорального антипсихотического лечения в период начальной фазы.

В международной заявке WO2011/42453 описывается другая депонированная форма. Данная спецификация описывает фармацевтическую композицию для подкожных инъекций, содержащую вещество палиперидон. В частности, композиция имеет состав, в котором палиперидон соединен с гидрогелем посредством эфирной связи. Препарат высвобождает палиперидон посредством расщепления эфирной связи и вещество начинает действовать сразу же, однако при этом имеет пролонгированный непрерывный период высвобождения. Кроме того, данная спецификация относится к фармацевтической композиции для подкожных инъекций с содержанием палиперидона в определенной концентрации.

И, наконец, еще одна антипсихотическая инъекцируемая внутримышечно депо-композиция с длительным высвобождением описана в международной заявке № WO2011/151355. Данная заявка описывает композицию, которая может использоваться для доставки антипсихотического препарата, такого как рисперидон, посредством осуществления инъекций с формированием *in situ* биоразлагаемого имплантата пролонгированного высвобождения, обеспечивающего терапевтическую концентрацию препарата в плазме крови с первого же дня. Композиция представляет собой суспензию препарата, помещенную в биоразлагаемый и биосовместимый сополимер или сополимерный раствор с использованием смешиваемых с водой растворителей, которая вводится в жидкой форме. При контакте композиции с биологическими жидкостями полимерная матрица затвердевает, сохраняя лекарственный препарат и образуя твердый или полутвердый имплантат, который высвобождает лекарственное средство в течение длительного времени.

#### **Краткое описание изобретения**

Таким образом, композиции, имеющиеся на данный момент, не покрывают существующие потребности в рисперидоне и/или палиперидоне, представленных в виде композиций и наборов и являющихся препаратами для лечения психических расстройств. Сохраняется потребность в создании композиций и устройств, обеспечивающих постоянное и контролируемое высвобождение лекарственного средства в течение продолжительных периодов времени времени, т.е. на протяжении по крайней мере 4 недель, без сопутствующего лечения или начальных доз рисперидона и/или палиперидона.

Необходимый раствор поставляется с инъекцируемой внутримышечно депо-композицией, пригодной для образования *in situ* твердого имплантата в организме, который содержит лекарственное вещество палиперидон, биосовместимый сополимер на основе молочной и гликолевой кислоты с соотношением мономеров молочной к гликолевой кислоте в диапазоне от 45:55 до 55:45 (предпочтительно - около

50:50), а также растворитель диметилсульфоксид (ДМСО), в котором композиция высвобождает лекарственное вещество, начинающее действовать сразу же и действующее непрерывно на протяжении не менее 4 недель. При этом композиция имеет фармакокинетический профиль *in vivo* без "взрывного" высвобождения лекарственного средства и отличается тем, что биосовместимый сополимер имеет молекулярную массу в диапазоне от 30 до 46 кДа (и характеристическую вязкость в диапазоне 0,25-0,31 дл/г.

#### Подробное описание изобретения

Композиции, описанные в настоящем изобретении, включают по меньшей мере один полимер или полимерную матрицу, растворитель и лекарственный препарат.

Желательно, чтобы полимер или полимерная матрица были биосовместимыми и биоразлагаемыми во избежание нанесения серьезного вреда организму инъекцией. Желательно использовать биосовместимые, нетоксичные для организма человека и не канцерогенные полимеры, не вызывающие выраженного воспаления тканей. Желательно использовать биоразлагаемые полимеры, которые разлагаются и выводятся из организма естественным путем, не накапливаясь в нем. На практике для настоящего изобретения желательно выбирать полимерные матрицы из сополимеров полилактидной и полигликолевой кислоты с карбоксильными концевыми группами, смешанных в соотношении от 45:55 до 55:45 (предпочтительно - около 50:50) со среднемолекулярным значением молекулярной массы в диапазоне от 30 до 46 кДа, и с характеристической вязкостью предпочтительно в диапазоне 0,25-0,31 дл/г.

Также может использоваться серийный полимер с требуемой молекулярной массой. Однако было установлено, что существенная область значений его молекулярной массы должна находиться в диапазоне от 30 до 46 кДа. Кроме того, в собственной разработке мы обнаружили, что молекулярная масса полимера может быть изменена посредством его облучения в дозе 25 кГр при температуре от -40°C до 15°C, хотя для специалиста это не является очевидным исходя из уровня науки и техники (см. рисунок 11). Например, молекулярная масса серийно выпускаемого полимера в определенный момент может составлять в среднем 50 кДа. Мы определили способ изменения молекулярной массы путем облучения полимера определенной дозой радиации, которую можно рассчитать предварительно. При выполнении в контролируемых условиях можно получить математическую модель, доказывающую, что молекулярная масса полимера может быть уменьшена при увеличении дозы облучения. Так как при корректировке молекулярной массы полимера его характеристическая вязкость также меняется соответствующим образом, при облучении полимера определенными дозами мы корректируем не только его молекулярную массу, но и его характеристическую вязкость.

Таким образом, при необходимости использования полимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) с молекулярной массой в диапазоне от 30 до 46 кДа и характеристической вязкостью в пределах 0,25-0,31 дл/г, когда в качестве исходного полимера имеется полимер со средней молекулярной массой 56 кДа, для уменьшения его молекулярной массы до указанного диапазона 30-46 кДа потребуются облучение дозой 25 кГр.

Данная методика подходит главным образом для изготовления композиций, описанных в настоящем изобретении. Кроме того, заполнение шприцов твердым полимером представляет собой серьезную проблему при приготовлении инъекционных составов. Полимер, произведенный в виде нестерильной лекарственной формы, необходимо подвергать стерилизации для получения препарата, который можно вводить в организм человека. Вероятно, оптимальным способом решения этой технической проблемы является стерилизация полимера гамма- или бета излучением. Поскольку облучение может разрушать цепи на фракции меньшего размера, его проведение представляет собой сложную задачу при использовании биоразлагаемых полимеров. Контроль молекулярной массы полимера выступает в качестве основного параметра для контроля конечных характеристик продукта после процесса стерилизации.

Как отмечалось ранее, уменьшение размера цепи путем облучения можно смоделировать математически или проконтролировать для прогнозирования конечной молекулярной массы полимера, используемого в качестве исходного материала и имеющего молекулярную массу выше требуемой. В силу вышесказанного, после определения массы наполнения полимера для заполнения контейнера (например, массы наполнения полимера в шприце) и бионагрузки, присутствующей в полимере как в исходном материале, для требуемой массы наполнения выбирается необходимая доза облучения с целью получения стерильного полимера (в соответствии со стандартом ISO 11137). Затем при помощи математической модели, описывающей уменьшение молекулярной массы определенного полимера в зависимости от дозы облучения, можно определить начальную молекулярную массу полимера, который будет использоваться в качестве необходимого исходного материала и из которого после процесса облучения будет получен полимер с требуемой конечной молекулярной массой для использования в препарате. Поскольку наличие полимера с определенной молекулярной массой может быть в некоторой степени ограничено, в качестве альтернативы можно выбрать подходящий полимер с молекулярной массой выше требуемой, в соответствии с установленной дозой облучения, а затем для получения стерильного полимера с требуемой молекулярной массой откорректировать дозу облучения до более высокого значения.

Концентрация полимерного компонента в композициях, описанных в настоящем изобретении, по возможности должна находиться в диапазоне 24-50% (выражено как процент от массы полимера с учетом общей массы препарата), предпочтительнее 25-27%.

В контексте настоящего изобретения и во всех отношениях данной спецификации термин внутренняя или характеристическая вязкость ( $\eta_{inh}$ ) полимера понимается как отношение натурального логарифма относительной вязкости ( $\eta_r$ ) к массовой концентрации полимера ( $c$ ), т.е.:

$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r) / c$$

где относительная вязкость ( $\eta_r$ ) представляет собой отношение вязкости раствора  $\eta$  к вязкости растворителя  $\eta_s$ , т.е.:

$$\eta_r = \eta / \eta_s$$

Если не указано иное, значения характеристической вязкости и молекулярной массы, применимые ко всему описанию, понимаются как значения, определенные по методу, описанному в примере 1. Значение характеристической вязкости в настоящем описании рассматривается так, как это принято в данной области техники, т.е. как косвенный показатель молекулярной массы полимера. Таким образом, снижение характеристической вязкости полимера, измеряемой при заданной концентрации в определенном растворителе с такой же композицией мономера и концевыми (терминальными) группами, является показателем снижения молекулярной массы полимера (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974)).

Предпочтительными растворителями являются нетоксичные, биосовместимые и подходящие для парентерального введения. Растворители, способные вызывать интоксикацию, не должны использоваться для инъекции какого-либо вещества в живой организм. Предпочтительнее всего использовать биосовместимые растворители, чтобы не вызвать сильного раздражения ткани или некроза в месте инъекции. По этой причине желательно использовать растворитель, относящийся к классу II или классу III, (предпочтительнее - к классу III), в соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации (ICH). Для образования in-situ имплантата желательно использовать растворитель, способный при воздействии биологических жидкостей быстро диффундировать из полимерного раствора в окружающие ткани. Таким образом, наиболее предпочтительным растворителем является ДМСО.

Предпочтительным лекарственным препаратом является рisperидон и/или палиперидон и их любые фармацевтически приемлемые соли и их комбинации. Выражение "около 50:50", используемое в данном описании, относится к биосовместимому сополимеру на основе молочной и гликолевой кислоты с соотношением мономеров молочной к гликолевой кислоте и в контексте настоящего изобретения применяется для выражения соотношения мономеров с допустимой погрешностью  $\pm 10\%$ .

Вторым фактором, способствующим контролю начального высвобождения композиций, описанных в настоящем изобретении, является молекулярная масса биосовместимого сополимера, которая должна быть в диапазоне от 30 до 46 кДа. Правильный баланс в этой композиции между растворимостью лекарственного препарата в растворителе и молекулярной массой полимера в имплантате (контролирующего процесс осаждения полимера и конечные структурные характеристики имплантата) позволяет ограничить в составе количество рisperидона, который может быть высвобожден в фазе диффузии растворителя после внутримышечной инъекции. После внутримышечного введения препарата в ткани ДМСО быстро растворяется в окружающей водной среде. Относительное увеличение концентрации полимера в ДМСО свыше уровня растворимости полимера в растворителе приводит к образованию полимерного осадка, который задерживает нерастворенный в растворителе рisperидон. Молекулярная масса полимера оказывает существенное влияние на этой ключевой стадии, поскольку цепи со слишком низкой массой приводят к задержке времени осаждения по сравнению с цепями, имеющими вес в надлежащем диапазоне. Такая задержка осаждения позволяет препарату увеличить взаимодействие с окружающими жидкостями, способствующими его высвобождению.

Таким образом, цепи со слишком низкой молекулярной массой приводят к чрезмерному высвобождению рisperидона после инъекции и потенциальному получению токсической концентрации в плазме крови в первые дни после инъекции. Молекулярная масса полимера также может влиять на высвобождение лекарственного препарата из введенного внутримышечно имплантата после диффузии растворителя и осаждения полимера. Молекулярные массы, выходящие за указанный диапазон, не способны поддерживать надлежащую скорость высвобождения рisperидона путем диффузии.

Кроме того, цепи с большей молекулярной массой требуют более длительного времени гидролиза во внутримышечных тканях для обеспечения растворимых фракций, которые могут высвободить лекарственный препарат, помещенный в полимерную матрицу. Повышенное содержание невысвобожденного препарата может привести к получению нежелательных повышенных концентраций активного вещества в плазме крови или наличию концентрации вещества в плазме крови по истечении 30 дней после инъекции, что может тем или иным образом помешать действию последующей дозы, так как состав предназначен для многократных инъекций каждые 4 недели или 30 дней.

Одним из значимых аспектов настоящего изобретения является инъекруемая внутримышечно депо-композиция, пригодная для формирования твердого имплантата in situ в организме с содержанием лекарственного препарата рisperидона и/или палиперидона или любых их фармацевтически приемлемых солей в любой комбинации, биосовместимого сополимера на основе молочной и гликолевой кисло-

ты с соотношением мономеров молочной к гликолевой кислоте в диапазоне от 45:55 до 55:45 (предпочтительно - около 50:50), а также растворитель диметилсульфоксид (ДМСО), в котором композиция высвобождает лекарственный препарат, непрерывно действующий с момента введения на протяжении не менее 4 недель; при этом фармакокинетический профиль композиции *in vivo*, что делает ее пригодной для введения препарата через каждые 4 недели или с более длительными интервалами, и отличается тем, что биосовместимый сополимер имеет молекулярную массу от 30 до 46 кДа и характеристическую вязкость в диапазоне 0,25-0,31 дл/г.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения биосовместимый сополимер подвергается гамма- или бета облучению дозой 25 кГр, измеренному при температуре выше  $-40^{\circ}\text{C}$  и ниже  $15^{\circ}\text{C}$  для корректировки диапазонов молекулярной массы и характеристической вязкости.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция имеет следующее распределение частиц препарата по размерам:

менее 10% частиц размером меньше 10 мкм;

менее 10% частиц размером более 225 мкм;

значение  $d_{0.5}$  в диапазоне 40-130 мкм.

Если не указано иное, распределение частиц по размерам определяется методом рассеяния света с помощью лазерной дифракции в мокром состоянии. Известно, что результаты распределения частиц по размерам могут меняться в зависимости от обработки материала, например, от использования высококонцентрированных активно-поверхностных веществ и/или энергий сильного взаимодействия (вихреобразование, ультразвук и т.д.). Если не указано иное, препарат не подвергается обработке, и образцы изготавливаются путем непосредственного добавления в резервуар при умеренном перемешивании (2000-3500 об/мин). Применяемая в настоящем изобретении методика для определения распределения частиц в препарате по размерам имитирует характер изменения свойств лекарственного порошка в описанном здесь инъекционном составе точнее, чем другие методики, в которых к образцу применяются энергии сильного взаимодействия и/или для приготовления образцов используются высококонцентрированные активно-поверхностные вещества с целью получения порошка высокой степени дезагрегации, что не может быть воспроизведено в процессе растворения состава вручную.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения состав является стерильной композицией и пригоден для лечения шизофрении или биполярных расстройств у человека.

В другом аспекте изобретения описывается способ производства вышеуказанной композиции, включающий этап создания биосовместимого сополимера с более высокой исходной молекулярной массой, чем требуется для инъекционной внутримышечно депо-композиции, с последующей коррекцией его молекулярной массы до 30-46 кДа посредством гамма- или бета-облучения дозой 25 кГр.

Все технические параметры, приведенные в данном изобретении, без исключений и в связи с примерами, имеют стандартную допустимую погрешность  $\pm 10\%$ .

#### Краткое описание рисунков

Фиг. 1. Кривая концентраций рисперидона в плазме крови у собак после введения композиции, описанная в примере 1, (порода собак: бигль, количество собак: 3, вводимая доза: 2,5 мг/кг). Результаты выражены в виде кривой концентраций активного вещества в плазме крови (нг/мл) в зависимости от времени. В график включены все площади под кривой, а также площадь под кривой в зависимости от трех различных интервалов времени. Единицы измерения выражены в  $\text{ч} \cdot \text{нг}/\text{мл}$ .

Фиг. 2. Кривая концентраций активного вещества в плазме крови у собак после введения композиции рисперидона, описанная в примере 2 (две группы собак породы бигль, количество собак в каждой группе: 6, вводимые дозы: 2,5 и 5 мг/кг). Результаты выражены в виде кривой концентраций активного вещества в плазме крови (нг/мл) в зависимости от времени. В таблице описывается площадь под кривой зависимости концентрации активного вещества в плазме крови от времени (AUC). В график включены все площади под кривой, а также площадь под кривой в зависимости от трех различных интервалов времени. Единицы измерения выражены в  $\text{ч} \cdot \text{нг}/\text{мл}$ .

Фиг. 3. Кривая концентраций активного вещества в плазме крови у собак после введения композиции рисперидона, описанная в примере 3 (порода собак: бигль, количество собак: 3, вводимая доза: 2,5 мг/кг). Результаты выражены в виде кривой концентраций активного вещества в плазме крови (нг/мл) в зависимости от времени. В таблице описывается площадь под кривой зависимости концентрации активного вещества в плазме крови от времени (AUC). В график включены все площади под кривой, а также площадь под кривой в зависимости от трех различных интервалов времени. Единицы измерения выражены в  $\text{ч} \cdot \text{нг}/\text{мл}$ .

Фиг. 4. Кривая концентраций активного вещества в плазме крови у кроликов после введения композиции рисперидона, описанная в примере 4, (порода кроликов: новозеландский белый кролик, количество кроликов: 3, вводимая доза: 5 мг/кг). Результаты выражены в виде кривой концентраций активного вещества в плазме крови (нг/мл) в зависимости от времени. В таблице описывается площадь под кривой зависимости концентрации активного вещества в плазме крови от времени (AUC). В график включены все площади под кривой, а также площадь под кривой в зависимости от трех разных интервалов времени. Единицы измерения выражены в  $\text{ч} \cdot \text{нг}/\text{мл}$ .

Фиг. 5. Кривая концентраций активного вещества в плазме крови у собак после введения композиции рисперидона, описанная в примере 5 (порода собак: бигль, количество собак: 3, вводимая доза: 2,5 мг/кг). Результаты выражены в виде кривой концентраций активного вещества в плазме крови (нг/мл) в зависимости от времени. В таблице описывается площадь под кривой зависимости концентрации активного вещества в плазме крови от времени (AUC). В график включены все площади под кривой, а также площадь под кривой в зависимости от трех различных интервалов времени. Единицы измерения выражены в ч\*нг/мл.

Фиг. 6. Кривая концентраций активного вещества в плазме крови у собак после введения композиции рисперидона, описанная в примере 6 (порода собак: бигль, количество собак: 3, вводимая доза: 2,0 мг/кг). Результаты выражены в виде кривой концентраций активного вещества в плазме крови (нг/мл) в зависимости от времени. В таблице описывается площадь под кривой зависимости концентрации активного вещества в плазме крови от времени (AUC). В график включены все площади под кривой, а также площадь под кривой в зависимости от трех различных интервалов времени. Единицы измерения выражены в ч\*нг/мл.

Фиг. 7. Кривая концентрации активного вещества в плазме крови у собак после введения композиции рисперидона, описанная в примере 7 (порода собак: бигль, количество собак: 3, вводимая доза: 2,0 мг/кг). Результаты выражены в виде кривой концентраций активного вещества в плазме крови (нг/мл) в зависимости от времени. В таблице описывается площадь под кривой зависимости концентрации активного вещества в плазме крови от времени (AUC). В график включены все площади под кривой, а также площадь под кривой в зависимости от трех различных интервалов времени. Единицы измерения выражены в ч\*нг/мл.

Фиг. 8. Кривая концентраций палиперидона в плазме крови у собак после введения композиции палиперидона, описанная в примере 8 (порода собак: бигль, количество собак: 3, вводимая доза: 1,5 мг/кг). Результаты выражены в виде кривой концентраций палиперидона в плазме крови (нг/мл) в зависимости от времени. В таблице описывается площадь под кривой зависимости концентраций палиперидона в плазме крови от времени (AUC). В график включены все площади под кривой, а также площадь под кривой в зависимости от трех различных интервалов времени. Единицы измерения выражены в ч\*нг/мл.

Фиг. 9 - График снижения процента молекулярной массы в разработке по заказу. Молекулярная масса полимера может быть изменена посредством его облучения определенной дозой. В таблице описывается процентное соотношение уменьшения молекулярной массы полимера в зависимости от дозы облучения.

### Примеры

Следующие примеры представлены для иллюстрации данного изобретения и не должны рассматриваться как ограничение его объема.

В рамках настоящего изобретения, без ограничений и в связи с примерами *in vivo*, под "начальным выбросом", или начальным высвобождением, подразумевается добавление в плазму крови рисперидона и метаболитов 9-ОН-рисперидона (описанных в настоящем документе как "активное вещество") с момента инъекции до третьего дня после введения. Так, "кривая адекватной плазменной концентрации" у собак породы бигль составляет не более 35% AUC активного вещества (концентрация в плазме крови рисперидона и метаболитов 9-ОН-рисперидона) с момента инъекции до 7 дня после ее введения (включительно), от 35 до 45% AUC активного вещества - в период с 7 дня по 21 день (включительно) и не более 45% AUC активного вещества после 21 дня.

Такое процентное содержание отражает адекватный баланс между различными периодами времени, в которые рисперидон высвобождается из имплантата, что дает возможность введения состава каждые 4 недели или каждые 30 дней и гарантирует при этом достижение терапевтической плазменной концентрации активного вещества у пациента с первого дня инъекции и поддержание требуемых средних уровней концентрации рисперидона в плазме крови в периоды между инъекциями, обеспечивая при этом уменьшение перепадов концентраций активного вещества в плазме крови, способных привести к интоксикации или недостаточной эффективности. Также в рамках настоящего изобретения, без ограничений и в связи с примерами, приемлемыми плазменными концентрациями активного вещества во время фазы "исходного выброса" считаются концентрации ниже 75 нг/мл у собак породы бигль при вводимых дозах рисперидона 2,5 мг/кг.

Пример 1. Депонированная лекарственная форма, содержащая полимер Resomer® 503, без облучения.

В данном примере использовалась следующая лекарственная форма:

|  | Ингредиент   | Количество (мг) |
|--|--|-----------------|
| Шприц объемом 2,25 мл с охватываемым соединением | Сополимер молочной и гликолевой кислот (1-концевой) с 50% содержанием мономеров каждой из двух органических кислот и молекулярной массой 32,5 кДа. | 50              |
|  | Рисперидон   | 25              |
| Шприц объемом 2,25 мл с охватываемым соединением | Ингредиент   | Количество (мг) |
|  | Диметилсульфоксид  | 117             |

Размер частиц рisperидона определялся методом рассеяния света, в ходе чего было установлено следующее распределение частиц по размерам:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм и  $d(0,9) = 176,66$  мкм.

Полимер описывался по его молекулярной массе, определяемой следующим методом:

#### Оборудование

Гель-проникающий хроматограф с трехдетекторной системой (лазерная дифракция, вискозиметрия, коэффициент преломления).

Viscotek® GPCmax VE 2001 GPC С МОДУЛЕМ ДЛЯ ПОДАЧИ РАСТВОРИТЕЛЯ/ОБРАЗЦА - ТРЕХДЕТЕКТОРНЫЙ МОДУЛЬ Viscotek® TDA 305.

#### Реагенты

Тetraгидрофуран (THF) класса ГПХ, стабилизированный бутилгидрокситолуолом (ВНТ) 250 м.д. Полистирольный узкодисперсный стандарт (предпочтительно с молекулярной массой 90 или 99 кДа).

#### Подготовка образца

Стандартный образец, 1-2 мг/мл.

Образец для тестирования, 10 мг/мл: тестируются 3 образца для каждого полимера

#### Предварительные условия

Необходимо привести в надлежащее состояние и стабилизировать колонку и детекторы с мобильной фазой (THF) до того, как скорость рабочего потока достигнет 1 мл/мин, продуть вискозиметр и детекторы коэффициента рефракции и убедиться, что все сигнальные элементы стабильны и отвечают требованиям.

#### Хроматографические условия

Колонка: 2 последовательно установленные колонки i-MBMMW-3078 (CLM1012, Viscotek).

Задерживающая колонка: средняя задержка (CLM9002, Viscotek).

Температура колонки 30°C.

Скорость потока 1 мл/мин.

Вводимый объем: 100 мкл.

Время анализа: 35 мин

Элюент: стабилизированный THF (предварительно нагретый до 30°C при перемешивании со скоростью 100 об/мин.)

#### Проверка системы

Введите 100 мкл элюента и проверьте, не сработали ли сигнальные устройства, отвечающие за определение молекулярного веса.

Введите 100 мкл полистирольного узкодисперсного стандарта и проверьте адекватность измерения. Процедура повторяется не менее двух раз.

Критерии приемлемости:  $\pm 5\%$  от номинальной молекулярной массы и  $\pm 3\%$  от характеристической вязкости, заявленных в сертификате соответствия производителем.

#### Калибровка

Не требуется, если результаты проверки системы соответствует норме и предыдущие хроматографические условия не изменялись.

В случае необходимости калибровки:

Ввести 100 мкл полистирольного стандарта не менее двух раз.

Использовать параметры первого образца для тройной калибровки посредством создания нового метода анализа гомополимера на мультidetекторах.

Учитывать в настройках все параметры, необходимые для калибровки таких стандартных значений, как молекулярный вес, характеристическая вязкость, инкремент показателя преломления ( $dn/dc$ ),  $dA/dc$  и показатель преломления растворителя.

Провести калибровку, как это указано в руководстве к оборудованию, и сохранить новые настройки.

С помощью новых настроек проверить адекватность измерения для второй инъекции стандарта.

#### Процедура

Образец для тестирования вводится в объеме 100 мкл трижды.

Молекулярная масса полимера, измеряемая в соответствии с описанным методом, составляет 32 кДа, а измеренная подобным методом характеристическая вязкость полимера - 0,27 дл/г. Важно отметить, что значения характеристической вязкости соответствуют значениям, полученным с использованием описанного метода, в частности, в том, что касается температурных условий и используемого элюента. Любое изменение условий измерения приведет к получению иных значений, так как последние напрямую зависят от упомянутых условий.

Состав имплантируемого рisperидона изготавливается путем соединения шприцов с охватывающим и охватываемым соединениями и перемещением плунжеров вперед и назад до полного растворения полимера и образования однородной суспензии рisperидона в растворе с содержанием полимера.

Концентрации препарата в плазме крови *in vivo* у собак породы бигль после внутримышечного введения

Композиция рисперидона из данного примера вводилась внутримышечно собакам породы бигль, со средним весом 10 кг. Введенный объем соответствовал дозе рисперидона в 25 мг. Композиция вводилась внутримышечно в левую заднюю лапу шприцем с иглой 20G. Общее количество собак: 3. После инъекции концентрация препарата в плазме измерялась через 0, 4ч, 1д, 2д, 3д, 5д, 7д, 10д, 15д, 17д, 21д, 24д, 28д, 30д, 35д, 37д и 42д.

Кинетика концентрации активного вещества рисперидона в плазме крови оценивалась путем измерения уровня рисперидона и его активного метаболита 9-ОН-рисперидона в образцах плазмы крови. Кривая концентрации активной части рисперидона в плазме крови и значения AUC показаны на фиг. 1. Результаты выражены в виде увеличения концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона (нг/мл) в зависимости от времени, поскольку терапевтическая активность 9-ОН-рисперидона эквивалентна терапевтической активности рисперидона.

Как показано на этом рисунке, введение количества композиции, по объему соответствующей 25 мг рисперидона, собакам породы бигль привело к хорошо контролируемому начальному выбросу препарата в плазму крови, за которым последовало медленное непрерывное высвобождение препарата и его устойчивая концентрация в плазме крови, начиная с 1 дня.

Как описывалось выше, кривую концентрации активного вещества в плазме крови можно считать адекватной, поскольку она демонстрирует очень низкий риск возникновения токсических концентраций препарата в плазме крови сразу после его введения. Правильный баланс в этой композиции между растворимостью лекарственного препарата в растворителе и молекулярной массой полимера в имплантате (контролирующего процесс осаждения полимера и конечные структурные характеристики имплантата) позволяет ограничить количество рисперидона, который может быть высвобожден в фазе диффузии растворителя после внутримышечной инъекции.

После внутримышечного введения препарата в ткани растворитель ДМСО быстро растворяется в окружающей водной среде. Относительное увеличение концентрации полимера в ДМСО свыше уровня растворимости полимера в растворителе приводит к образованию полимерного осадка, который задерживает нерастворенный в растворителе рисперидон. Молекулярная масса полимера оказывает существенное влияние на этой ключевой стадии, поскольку цепи со слишком низкой массой приводят к задержке времени осаждения по сравнению с цепями, имеющими вес в надлежащем диапазоне. Такая задержка осаждения позволяет препарату увеличить взаимодействие с окружающими жидкостями, способствующими его высвобождению. Таким образом, цепи со слишком низкой молекулярной массой приводят к чрезмерному высвобождению рисперидона после инъекции и потенциальному получению токсической концентрации в плазме крови в первые дни после инъекции. Молекулярная масса полимера также может влиять на высвобождение лекарственного препарата из введенного внутримышечно имплантата после диффузии растворителя и осаждения полимера.

Молекулярные массы, выходящие за указанный диапазон, не способны поддерживать надлежащую скорость высвобождения рисперидона путем диффузии. Кроме того, цепи с большей молекулярной массой требуют более длительного времени гидролиза во внутримышечных тканях для обеспечения растворимых фракций, которые могут высвободить лекарственный препарат, помещенный в полимерную матрицу. Повышенное содержание невысвобожденного препарата может привести к получению нежелательных повышенных концентраций активного вещества в плазме крови или наличию концентрации вещества в плазме крови спустя 30 дней после инъекции, что может тем или иным образом помешать введению последующей дозы, так как состав предназначен для многократных инъекций каждые 4 недели или 30 дней.

На фиг. 1 показано, как полимер с молекулярной массой в диапазоне 30-36 кДа (32кДа) способен обеспечить требуемый профиль плазменной концентрации *in vivo*.

|                | Площадь под кривой, весь период<br>(ч*нг/мл) | Площадь под кривой <sub>0,7</sub> дни<br>(ч*нг/мл) | Площадь под кривой <sub>7,21</sub> дни<br>(ч*нг/мл) | Площадь под кривой <sub>21</sub> последних<br>(ч*нг/мл) |
|----------------|--|--|---|---|
| Доза 2,5 мг/кг | 20259,70                                     | 7039,78  | 8657,52   | 4562,40   |

Пример 2. Депонированная лекарственная форма, содержащая полимер Resomer® 504, прошедший облучение дозой 16кГр.

Данный пример показывает, как молекулярная масса полимера может контролироваться для получения стерильной лекарственной формы с требуемыми свойствами высвобождения *in vivo*.

Заполнение шприцов твердым полимером является серьезной проблемой при приготовлении инъекционных составов. Полимер, произведенный в виде нестерильного продукта, необходимо подвергать стерилизации с целью получения препарата, который можно вводить в организм человека. Вероятно, оптимальным способом решения этой технической проблемы является стерилизация полимера гамма-или бета излучением. Так как облучение может разрушать цепи на фракции меньшего размера, его проведение представляет собой сложную задачу при использовании биоразлагаемых полимеров. Контроль молекулярной массы полимера выступает в качестве основного параметра для контроля конечных харак-

теристик продукта после процесса стерилизации.

Тем не менее, уменьшение размера цепи путем облучения можно смоделировать математически или проконтролировать для прогнозирования конечной молекулярной массы полимера, используемого в качестве исходного материала и имеющего молекулярную массу выше требуемой. В силу вышесказанного, после определения массы наполнения полимера для заполнения контейнера (например, массы наполнения полимера в шприц) и бионагрузки, присутствующей в полимере как в исходном материале, для требуемой массы наполнения выбирается необходимая доза облучения с целью получения стерильного полимера (в соответствии со стандартом ISO 11137).

Затем при помощи математической модели, описывающей уменьшение молекулярной массы определенного полимера в зависимости от дозы облучения, можно определить начальную молекулярную массу полимера, который будет использоваться в качестве необходимого исходного материала и из которого после процесса облучения будет получен полимер с требуемой конечной молекулярной массой для использования в препарате.

Поскольку наличие полимера с определенной молекулярной массой может быть в некоторой степени ограничен, в качестве альтернативы можно выбрать подходящий полимер с молекулярной массой выше требуемой, в соответствии с установленной дозой облучения, а затем для получения стерильного полимера с требуемой молекулярной массой откорректировать дозу облучения до более высокого значения.

В этом примере сополимер молочной и гликолевой кислот с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 38 кДа был простерилизован бета-облучением дозой 16 кГр при контролируемых температурном и влажностном режиме. Полученный в результате полимер оценивался по своей молекулярной массе в соответствии с методом, описанным в примере 1. Молекулярная масса после процесса облучения составила 31 кДа.

|  | Ингредиент   | Количество (мг) |
|--|--|-----------------|
| Шприц объемом 2,25 мл с охватываемым соединением | Сополимер молочной и гликолевой кислот (эндкепированный) с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 38 кДа в нефасованном виде был подвергнут бета-облучению дозой 16 кГр, после чего приобрел конечную молекулярную массу 31 кДа. | 50              |
|  | Рисперидон   | 25              |
| Шприц объемом 2,25 мл с охватываемым соединением | Ингредиент   | Количество (мг) |
|  | Диметилсульфоксид  | 117             |

Размер частиц рисперидона определяли методом рассеяния света, в ходе чего было установлено следующее распределение частиц по размерам:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм и  $d(0,9) = 176,66$  мкм. Характеристическая вязкость облученного полимера, рассчитанная методом, описанным в примере 1, составила 0,27 дл/г.

Состав имплантируемого рисперидона приготавливался путем соединения шприцов с охватываемым и охватываемым соединениями и перемещением плунжеров вперед и назад до полного растворения полимера и образования однородной суспензии рисперидона в растворе с содержанием полимера.

Концентрации препарата в плазме крови *in vivo* у собак породы бигль после внутримышечного введения

Композиция рисперидона из данного примера вводилась внутримышечно собакам породы бигль со средним весом 10 кг. Двум группам собак вводились две различные дозы: 2,5 мг/кг и 5,0 мг/кг. Композиции вводились внутримышечно в левую заднюю лапу шприцем с иглой 20G. Общее количество собак в каждой группе: 6. После инъекции концентрация препарата в плазме измерялась через 0, 4ч, 1д, 2д, 3д, 5д, 7д, 10д, 14д, 17д, 21д, 24д, 28д, 30д, 32д, 35д, 38д, 42д, 45д, 49д, 52д.

Кинетика концентрации активной части рисперидона в плазме крови оценивалась путем измерения уровня рисперидона и уровня его активного метаболита 9-ОН-рисперидона в образцах плазмы крови.

Кривая концентрации активной части рисперидона в плазме крови и значения AUC показаны на рисунке 2. Результаты выражены в виде увеличения концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона (нг/мл) в зависимости от времени, поскольку терапевтическая активность 9-ОН-рисперидона эквивалентна терапевтической активности рисперидона. Как показано на этом рисунке, введение количеств лекарственных форм, по объему соответствующих 2,5 мг/кг и 5,0 мг/кг рисперидона, собакам породы бигль также привело к хорошо контролируемому начальному выбросу препарата в плазму крови, за которым последовало медленное непрерывное высвобождение препарата и его устойчивая концентрация в плазме крови, начиная с 1 дня.

На фиг. 2 показано, как полимер с более высокой молекулярной массой можно откорректировать до требуемой молекулярной массы, при этом сохранив его свойства высвобождения, получаемые при ис-

пользовании необлученного полимера с исходной молекулярной массой в диапазоне 30-36 кДа, даже если после облучения появились небольшие изменения в конечных терминальных группах полимерных цепей. Как описывалось выше, кривую концентраций активного вещества в плазме крови можно считать адекватной, поскольку она демонстрирует очень низкий риск возникновения токсических концентраций препарата в плазме крови сразу после его введения.

|                | Площадь под кривой,<br>весь период | Площадь под кривой, <sub>0,7</sub> дни | Площадь под кривой, <sub>1,21</sub> дни | Площадь под кривой, <sub>21</sub> период |
|----------------|------------------------------------|--|---|--|
|                | (ч*нг/мл)                          | (ч*нг/мл)                              | (ч*нг/мл)                               | (ч*нг/мл)                                |
| Доза 2,5 мг/кг | 17537,68                           | 4848,4                                 | 6494,76                                 | 6194,52                                  |
| Доза 5 мг/кг   | 46924,94                           | 9918,74                                | 17170,8                                 | 19835,4                                  |

Пример 3. Депонированная лекарственная форма, содержащая полимер Resomer® 504, прошедший облучение дозой 25 кГр.

Настоящий пример еще раз демонстрирует, как молекулярная масса полимера может корректироваться с целью получения стерильной лекарственной формы с требуемыми свойствами высвобождения препарата *in vivo*.

Сополимер молочной и гликолевой кислот с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 50 кДа был простерилизован бета-излучением в дозе 25 кГр при контролируемых температурном и влажностном режимах. Полученный в результате полимер оценивался по своей молекулярной массе в соответствии с методом, описанным в примере 1. Молекулярная масса после процесса облучения составила 35 кДа.

|  | Ингредиент   | Количество (мг) |
|--|--|-----------------|
| Шприц объемом 2,25 мл с охватывающим соединением | Сополимер молочной и гликолевой кислот (N-концевой) с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 50 кДа в нефасованном виде был подвергнут бета-облучению дозой 25 кГр, после чего приобрел конечную молекулярную массу 35 кДа | 50              |
|  | Рисперидон   | 25              |
| Шприц объемом 2,25 мл с охватываемым соединением | Ингредиент   | Количество (мг) |
|  | Диметилсульфоксид  | 117             |

Размер частиц рисперидона определялся методом рассеяния света, в ходе чего было установлено следующее распределение частиц по размерам:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм и  $d(0,9) = 176,66$  мкм. Характеристическая вязкость облученного полимера, рассчитанная методом, описанным в примере 1, составила 0,28 дл/г.

Состав имплантируемой формы рисперидона изготавливался путем соединения шприцов с охватывающим и охватываемым соединениями и перемещением плунжеров вперед и назад до полного растворения полимера и образования однородной суспензии рисперидона в полимерном растворе.

Концентрации препарата в плазме крови *in vivo* у собак породы бигль после внутримышечного введения:

Композиция рисперидона из данного примера вводилась внутримышечно собакам породы бигль, со средним весом 10 кг. Введенный объем соответствовал дозе рисперидона в 2,5 мг. Композиция вводилась внутримышечно в левую заднюю лапу шприцем с иглой 20G. Общее количество собак: 3. После инъекции концентрация препарата в плазме крови измерялась через 0, 4 ч, 1 дн., 2 дн., 3 дн., 5 дн., 7 дн., 10 дн., 14 дн., 17 дн., 21 дн., 24 дн., 28 дн., 30 дн., 32 дн., 35 дн., 38 дн., 42 дн., 45 дн., 49 дн., 52 дн.

Кинетика концентрации активной части рисперидона в плазме крови оценивалась путем измерения уровня рисперидона и уровня его активного метаболита 9-ОН-рисперидона в образцах плазмы крови. Кривая концентрации активной части рисперидона в плазме крови и значения AUC показаны на фиг. 3. Результаты выражены в виде увеличения концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона (нг/мл) в зависимости от времени, поскольку терапевтическая активность 9-ОН-рисперидона эквивалентна

терапевтической активности рисперидона. Как показано на фиг. 3, введение количеств лекарственных форм, по объему соответствующих 2,5 мг/кг и 5,0 мг/кг рисперидона, собакам породы бигль также привело к хорошо контролируемому начальному выбросу препарата в плазму крови, за которым последовало медленное непрерывное снижение и устойчивая концентрация препарата в плазме крови, начиная с 1 дня.

Как описывалось выше, кривая концентрации активного вещества в плазме крови вновь может считаться адекватной, поскольку она демонстрирует очень низкий риск возникновения токсических концентраций препарата в плазме крови сразу после его введения.

|                | Площадь под кривой,<br>весь период | Площадь под кривой <sub>0,1</sub> дни | Площадь под кривой <sub>7,21</sub> дни | Площадь под кривой <sub>21</sub> последние |
|----------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
|                | (ч*нг/мл)                          | (ч*нг/мл)                             | (ч*нг/мл)                              | (ч*нг/мл)                                  |
| Доза 2,5 мг/кг | 17734,84                           | 5134                                  | 6844,08                                | 5756,76                                    |

Пример 4. Депонированная лекарственная форма, содержащая полимер Lakeshore Biomaterials® 5050DLG 5E, прошедший облучение дозой 25кГр.

Настоящий пример еще раз демонстрирует, как молекулярная масса полимера может корректироваться с целью получения стерильной лекарственной формы с требуемыми свойствами высвобождения препарата *in vivo*.

Сополимер молочной и гликолевой кислот с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 56:50 и молекулярной массой 56 кДа был простерилизован бета-излучением дозой 25 кГр при контролируемых температурном и влажностном режимах. Полученный в результате полимер оценивался по своей молекулярной массе в соответствии с методом, описанным в примере 1. Молекулярная масса после процесса облучения составила 45 кДа.

| Шприц объемом 2,25 мл, с охватывающим соединением | Ингредиент        | Количество (мг)   |
|---|-------------------|---|
|   |                   | Сополимер молочной и гликолевой кислот (N-концевой) с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 56 кДа в нефасованном виде был подвергнут бета-облучению дозой 25 кГр, после чего приобрел конечную молекулярную массу 45 кДа. |
|   | Рисперидон        | 25  |
| Шприц объемом 2,25 мл, с охватываемым соединением | Ингредиент        | Количество (мг)   |
|   | Диметилсульфоксид | 117   |

Размер частиц рисперидона определялся методом рассеяния света, в ходе чего было установлено следующее распределение частиц по размерам:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм и  $d(0,9) = 176,66$  мкм. Характеристическая вязкость облученного полимера, рассчитанная методом, описанным в примере 1, составила 0,28 дл/г.

Состав имплантируемой формы рисперидона изготавливался путем соединения шприцов с охватывающим и охватываемым соединениями и перемещением плунжеров вперед и назад до полного растворения полимера и образования однородной суспензии рисперидона в полимерном растворе.

Концентрация препарата в плазме крови *in vivo* у новозеландских белых кроликов после внутримышечного введения

Композиция рисперидона из данного примера вводилась внутримышечно новозеландским белым кроликам со средней массой 3 кг. Введенный объем соответствовал дозе рисперидона в 5 мг. Композиция вводилась внутримышечно в левую заднюю лапу шприцем с иглой 20G. Общее количество кроликов: 3. После инъекции концентрация препарата в плазме крови измерялась через 0, 4ч, 1д, 3д, 5д, 7д, 10д, 14д, 17д, 21д, 24д, 28д, 31д.

Кинетика концентрации активной части рисперидона в плазме крови оценивалась путем измерения уровня рисперидона и уровня его активного метаболита 9-ОН-рисперидона в образцах плазмы крови. Кривая концентрации активной части рисперидона в плазме крови и значения AUC показаны на рисунке 4. Результаты выражены в виде увеличения концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона (нг/мл) в зависимости от времени, поскольку терапевтическая активность 9-ОН-рисперидона эквивалентна терапевтической активности рисперидона. Как показано на фиг. 4, введение количества лекарственной формы, по объему соответствующего 5 мг/кг рисперидона, новозеландским белым кроликам также привело к хорошо контролируемому начальному выбросу препарата в плазму крови, за которым последовало медленное непрерывное снижение и устойчивая концентрация препарата в плазме крови, начиная с 1 дня. И вновь, как описывалось выше, кривая концентрации активного вещества в плазме может считаться адекватной, поскольку она демонстрирует очень низкий риск возникновения токсических концентраций препарата в плазме крови сразу после его введения.

В данном примере, где в качестве экспериментальной модели вместо собак использовались кролики, не применимо выражение "профиль адекватной плазменной концентрации", как это было в случае с собаками породы бигль. Это связано с тем, что температура тела у кроликов выше, чем у собак породы бигль (около 40°C вместо 37-38°C) и при введении композиции кроликам наблюдалась ускоренная деградация имплантата. Как следствие, наблюдалась кривая ускоренного высвобождения рисперидона, по сравнению с собакой или человеком, поскольку повышенная температура тела способствует более быстрой деградации полимера. Ускоренная деградация полимера не влияет на первую стадию кривой высвобождения препарата, во время которой имплантат еще не разлагается, однако приводит к ускорению второй стадии, в ходе которой препарат высвобождается путем диффузии и деградации, что, в свою очередь, приводит к укороченной продолжительности действия. По этой причине в случае с новозеландскими

белыми кроликами считается, что "профиль адекватной плазменной концентрации" составляет не более 35% AUC уровня концентрации активной части (концентрация рисперидона и 9-ОН рисперидона в плазме крови) в период между моментом введения препарата до дня 7 (включительно), 35-55% AUC уровня концентрации активной части вещества с дня 7 по день 17 (включительно), и не более 35% AUC уровня концентрации активной части вещества после 17 дня.

|              | Площадь под кривой,<br>весь период | Площадь под кривой <sub>0-7</sub> дни | Площадь под кривой <sub>7-17</sub> дни | Площадь под кривой <sub>17-последнее</sub> |
|--------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
|              | (ч <sup>2</sup> нг/мл)             | (ч <sup>2</sup> нг/мл)                | (ч <sup>2</sup> нг/мл)                 | (ч <sup>2</sup> нг/мл)                     |
| Доза 5 мг/кг | 122924,61                          | 4162,63                               | 6521,64                                | 2240,34                                    |

Пример 5. Депонированная лекарственная форма, содержащая полимер Resomer® 504, прошедший облучение дозой 25 кГр.

В этом примере сополимер молочной и гликолевой кислот с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 38 кДа был простерилизован бета-излучением дозой 25 кГр при контролируемых температурном и влажностном режимах. Полученный в результате полимер оценивался по своей молекулярной массе в соответствии с методом, описанным в примере 1. Молекулярная масса после процесса облучения составила 28 кДа.

|  |   |                 |
|--|---|-----------------|
| Шприц объемом 2,25 мл с охватываемым соединением | Ингредиент  | Количество (мг) |
|  | Сополимер молочной и гликолевой кислот (эндепированный) с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 38 кДа в нефасованном виде был подвергнут бета-облучению дозой 25 кГр, после чего приобрел конечную молекулярную массу 28 кДа. | 50              |
|  | Рисперидон  | 25              |
| Шприц объемом 2,25 мл с охватываемым соединением | Ингредиент  | Количество (мг) |
|  | Диметилсульфоксид   | 117             |

Размер частиц рисперидона определялся методом рассеяния света, в ходе чего было установлено следующее распределение частиц по размерам:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм и  $d(0,9) = 176,66$  мкм. Характеристическая вязкость облученного полимера, рассчитанная методом, описанным в примере 1, составила 0,25 дл/г.

Состав имплантируемой формы рисперидона приготавливался путем соединения шприцов с охватываемым и охватываемым соединениями и перемещением плунжеров вперед и назад до полного растворения полимера и образования однородной суспензии рисперидона в полимерном растворе.

Концентрации препарата в плазме крови *in vivo* у собак породы бигль после внутримышечного введения

Композиция рисперидона из данного примера вводилась внутримышечно собакам породы бигль со средним весом 10 кг. Введенный объем соответствовал дозе рисперидона в 2,5 мг. Композиция вводилась внутримышечно в левую заднюю лапу шприцем с иглой 20G. Общее количество собак: 3. После инъекции концентрация препарата в плазме крови измерялась через 0, 4ч, 1д, 2д, 3д, 5д, 7д, 10д, 14д, 17д, 21д, 24д и 28д.

Кинетика концентрации активной части рисперидона в плазме крови оценивалась путем измерения уровня рисперидона и уровня его активного метаболита 9-ОН-рисперидона в образцах плазмы крови. Кривая концентрации активной части рисперидона в плазме крови и значения AUC показаны на рисунке 5. Результаты выражаются как увеличение концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона (нг/мл) в зависимости от времени, поскольку терапевтическая активность 9-ОН-рисперидона эквивалентна терапевтической активности рисперидона. Как показано на рисунке 5, введение количества композиции, объемом которой соответствует 2,5 мг/кг рисперидона, собакам породы бигль привело к иной концентрации препарата в плазме крови, по сравнению с ранее протестированными составами. На фиг. показано, что композиция дает более высокие значения концентраций активной части препарата в плазме крови, что, вероятно, связано с ограниченным контролем полимера над высвобождением препарата сразу после его введения. Пониженная молекулярная масса также могла способствовать повышенному поглощению воды на протяжении всего времени, что привело к повышенному высвобождению рисперидона посредством диффузии и сокращению времени, в течение которого полимер гидролизировался с образованием растворимых фракций небольшого размера. Следует отметить, что такие различия в поведении полимера могли возникнуть также из-за того, что полимер имел молекулярную массу на 3 кДа меньше в сравнении с примером 2.

|                | Площадь под кривой,<br>весь период | Площадь под кривой <sub>0-7</sub> дни | Площадь под кривой <sub>7-21</sub> дни | Площадь под кривой <sub>21-последнее</sub> |
|----------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
|                | (ч <sup>2</sup> нг/мл)             | (ч <sup>2</sup> нг/мл)                | (ч <sup>2</sup> нг/мл)                 | (ч <sup>2</sup> нг/мл)                     |
| Доза 2,5 мг/кг | 21702,82                           | 10021,78                              | 9662,28                                | 2018,76                                    |

Пример 6. Депонированная лекарственная форма, содержащая полимер Resomer® 503, прошедший облучения дозой 15 кГр.

В этом примере сополимер молочной и гликолевой кислот с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 32 кДа был простерилизован бета-излучением дозой 15 кГр при контролируемых температурном и влажностном режимах. Молекулярная масса полученного в результате полимера оценивалась в соответствии с методом, описанным в примере 1. Молекулярная масса после процесса облучения составила 28,3 кДа.

|  | Ингредиент   | Количество (мг) |
|--|--|-----------------|
| Шприц объемом 2,25 мл с охватывающим соединением | Сополимер молочной и гликолевой кислот (эндкепированный) с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 32 кДа в нефасованном виде был подвергнут бета-облучению дозой 15 кГр, после чего приобрел конечную молекулярную массу 28,3 кДа. | 50              |
|  | Рисперидон   | 25              |
| Шприц объемом 2,25 мл с охватываемым соединением | Ингредиент   | Количество (мг) |
|  | Диметилсульфоксид  | 117             |

Размер частиц рисперидона определялся методом рассеяния света, в ходе чего было установлено следующее распределение частиц по размерам:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм и  $d(0,9) = 176,66$  мкм. Характеристическая вязкость облученного полимера, рассчитанная методом, описанным в примере 1, составила 0,25 дл/г.

Состав имплантируемой формы рисперидона изготавливался путем соединения шприцов с охватывающим и охватываемым соединениями и перемещением плунжеров вперед и назад до полного растворения полимера и образования однородной суспензии рисперидона в полимерном растворе.

Концентрации препарата в плазме крови *in vivo* у собак породы бигль после его внутримышечного введения

Композиция рисперидона из данного примера вводилась внутримышечно собакам породы бигль со средним весом 12,5 кг. Введенное количество соответствовало дозе рисперидона в 25 мг. Композиция вводилась внутримышечно в левую заднюю лапу шприцем с иглой 20G. Общее количество собак: 3. После инъекции концентрация препарата в плазме крови измерялась через 0, 4ч, 1д, 2д, 3д, 5д, 7д, 10д, 14д, 17д, 21д, 24д и 28д.

Кинетика концентрации активной части рисперидона в плазме крови оценивалась путем измерения уровня рисперидона и уровня его активного метаболита 9-ОН-рисперидона в образцах плазмы крови. Кривая концентрации активной части рисперидона в плазме крови и значения AUC показаны на рисунке 6. Результаты выражаются как увеличение концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона (нг/мл) в зависимости от времени, поскольку терапевтическая активность 9-ОН-рисперидона эквивалентна терапевтической активности рисперидона. Как показано на этом рисунке, результат оказался аналогичным результату, полученному в примере 5. На этот раз уменьшение молекулярной массы полимера относительно исходной составило всего 3,7 кДа, т.е. меньше, чем в примерах 2, 3 и 4. Следует отметить, что ожидаемо наиболее нетипичная кривая концентрации препарата в плазме крови, наблюдаемая в примере 5, вероятнее всего, была обусловлена интенсивным уменьшением молекулярной массы полимера, по всей видимости приведшей к повышенной гетерогенности в распределении разноразмерных цепей. Данный пример показывает, как молекула может быть откорректирована под заданное распределение молекулярной массы для получения похожих концентраций препарата в плазме крови.

| Доза мг/кг   | Площадь под кривой, весь период | Площадь под кривой, 0-1 дни | Площадь под кривой, 1-7 дни | Площадь под кривой, 7-14дней |
|--------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|              | (ч*нг/мл)                       | (ч*нг/мл)                   | (ч*нг/мл)                   | (ч*нг/мл)                    |
| Доза 2 мг/кг | 13245,14                        | 6873,74                     | 5371,44                     | 999,96                       |

Пример 7. Депонированная лекарственная форма, содержащая полимер Resomer® 504, без облучения.

В данном примере сополимер молочной и гликолевой кислот с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой (в соответствии с методом, описанным в примере 1) 48 кДа был простерилизован бета-облучением дозой 25 кГр.

|  | Ингредиент  | Количество (мг) |
|--|---|-----------------|
| Шприц объемом 2,25 мл, с охватывающим соединением. | Сополимер молочной и гликолевой кислот (эндкепированный) с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 48 кДа. | 50              |
|  | Рисперидон  | 25              |
| Шприц объемом 2,25 мл, с охватываемым соединением  | Ингредиент  | Количество (мг) |
|  | Диметилсульфоксид   | 117             |

Размер частиц рisperидона определялся методом рассеяния света, в ходе чего было установлено следующее распределение частиц по размерам:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм и  $d(0,9) = 176,66$  мкм. Характеристическая вязкость облученного полимера, рассчитанная методом, описанным в примере 1, составила 0,33 дл/г.

Состав имплантируемой формы рisperидона изготавливался путем соединения шприцов с охватывающим и охватываемым соединениями и перемещением плунжеров вперед и назад до полного растворения полимера и образования однородной суспензии рisperидона в полимерном растворе.

Концентрации препарата в плазме крови *in vivo* у собак породы бигль после внутримышечного введения

Композиция рisperидона из данного примера вводилась внутримышечно собакам породы бигль, со средним весом 12,5 кг. Введенное количество соответствовало дозе палиперидона в 25 мг. Композиция вводилась внутримышечно в левую заднюю лапу шприцем с иглой 20G. Общее количество собак: 3. После инъекции концентрация препарата в плазме крови измерялась через 0, 4ч, 1д, 2д, 3д, 5д, 7д, 10д, 14д, 17д, 21д, 24д и 28д.

Кинетика концентрации активной части рisperидона в плазме крови оценивалась путем измерения уровня рisperидона и уровня его активного метаболита 9-ОН-рisperидона в образцах плазмы крови. Кривая концентрации активной части рisperидона в плазме крови и значения AUC показаны на рисунке 7. Результаты выражены как увеличение концентраций рisperидона и 9-ОН-рisperидона (нг/мл) в зависимости от времени, поскольку терапевтическая активность 9-ОН-рisperидона эквивалентна терапевтической активности рisperидона. На рис. показан результат использования полимера с более высокой молекулярной массой по сравнению с допустимым для данной композиции диапазоном. Исходные концентрации в плазме крови изменились незначительно, поскольку растворимость рisperидона в ДМСО и диффузия ДМСО в окружающих жидкостях являются основными факторами, контролирующими высвобождение рisperидона из имплантата. Однако далее можно видеть, как замедленное диффузией высвобождение ведет к снижению концентрации активного вещества в плазме крови. Полимерные цепи с более высокой молекулярной массой также увеличивают время, требующееся на высвобождение рisperидона, за счет образования в процессе гидролиза растворимых молекул полимера с пониженной молекулярной массой. Данное явление отражено на кривой концентрации активного вещества в плазме крови в виде "запаздывающего" пика.

| Доза 2 мг/кг | Площадь под кривой,<br>весь период | Площадь под кривой, <sub>0,1</sub> дни | Площадь под кривой, <sub>0,21</sub> дни | Площадь под кривой, <sub>0,21</sub> период |
|--------------|------------------------------------|--|---|--|
|              | (ч*нг/мл)                          | (ч*нг/мл)                              | (ч*нг/мл)                               | (ч*нг/мл)                                  |
|              | 15601,88                           | 2902,28                                | 2935,32                                 | 9764,28                                    |

Пример 8. Депонированная лекарственная форма, содержащая полимер Resomer® 504, прошедший облучение дозой 25 кГр.

Настоящий пример доказывает, что данный метод также может использоваться для получения препарата для внутримышечных инъекций палиперидона, пригодного для введения раз в 4 недели.

Сополимер молочной и гликолевой кислот с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 50 кДа был простерилизован бета-облучением дозой 25 кГр при контролируемых температурном и влажностном режимах. Молекулярная масса полученного в результате полимера оценивалась в соответствии с методом, описанным в примере 1. Молекулярная масса после процесса облучения составила 35 кДа.

|  |  |                 |
|--|--|-----------------|
| Шприц объемом 2,25 мл с охватывающим соединением | Ингредиент   | Количество (мг) |
|  | Сополимер молочной и гликолевой кислот (эндкепированный) с содержанием мономеров каждой из двух органических кислот в соотношении 50:50 и молекулярной массой 50 кДа в нефасованном виде был подвергнут бета-облучению дозой 25 кГр, после чего приобрел конечную молекулярную массу 35 кДа. | 50              |
|  | Размер   | 25              |
| Шприц объемом 2,25 мл с охватываемым соединением | Ингредиент   | Количество (мг) |
|  | Диметилсульфоксид  | 117             |

Размер частиц палиперидона определялся методом рассеяния света, в ходе чего было установлено следующее распределение частиц по размерам:  $d(0,1) = 17,41$  мкм,  $d(0,5) = 51,61$  мкм и  $d(0,9) = 175,32$  мкм. Характеристическая вязкость облученного полимера, рассчитанная методом, описанным в примере 1, составила 0,28 дл/г.

Состав имплантируемого палиперидона изготавливался путем соединения шприцов с охватывающим и охватываемым соединениями и перемещением плунжеров вперед и назад до полного растворения полимера и образования однородной суспензии палиперидона в полимерном растворе.

Концентрации препарата в плазме крови *in vivo* у собак породы бигль после внутримышечного введения

Композиция палиперидона из данного примера вводилась внутримышечно собакам породы бигль со средним весом 10 кг. Введенный объем соответствовал дозе рisperидона в 1,5 мг. Композиция вводи-

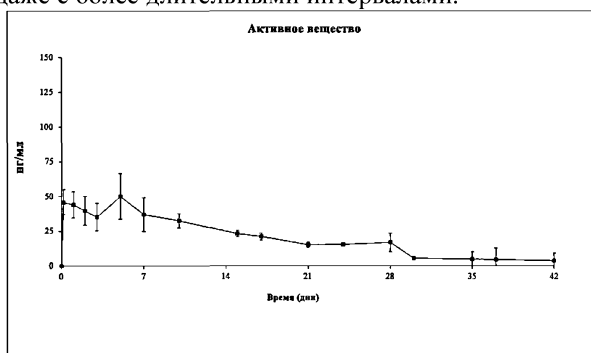
лась внутримышечно в левую заднюю лапу шприцем с иглой 20G. Общее количество собак: 3. После инъекции концентрация препарата в плазме измерялась через 0, 4ч, 1д, 2д, 3д, 5д, 7д, 10д, 14д, 17д, 21д, 24д, 28д, 31д, 35д, 38д, 42д, 45д, 49д, 52д, 56д, 59д, 63д, 70д, 77д.

Оценивалась кинетика концентрации палиперидона в плазме крови. Кривая концентрации показана на рисунке 8. Результаты выражены в виде концентраций палиперидона (нг/мл) в зависимости от времени. Как показано на этом рисунке, введение количества композиции, по объему соответствующего 1,5 мг/кг палиперидона, собакам породы бигль вновь привело к хорошо контролируемому начальному выбросу препарата в плазму крови, за которым поддерживалась постоянная концентрация палиперидона в плазме крови в течение 59 дней. Различия в свойствах высвобождения по сравнению с аналогичным составом рисперидона могут быть связаны с различными значениями рКа обоих препаратов, которые могут оказывать воздействие на свойства биоразлагаемости полимера *in vivo* и способствовать высвобождению препарата в течение длительного времени. Протестированная лекарственная форма показывает, что данная композиция позволяет получить препарат палиперидона, обеспечивающий пролонгированное высвобождение активного вещества на протяжении целого месяца и подходящий для введения раз в 4 недели или с более длительными интервалами времени.

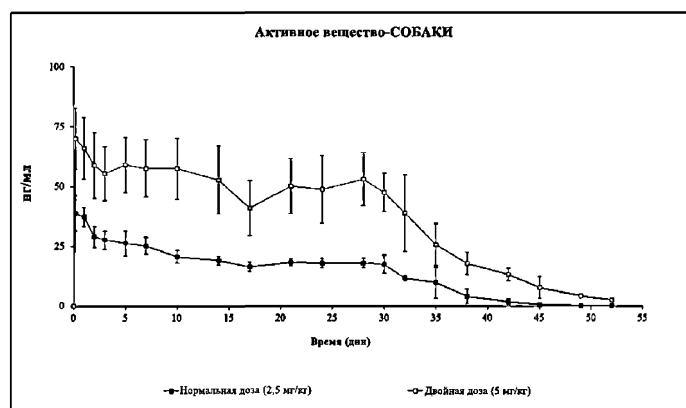
| Доза 1,5 мг/кг | Площадь под кривой,<br>весь период | Площадь под кривой <sub>0,3</sub> дни | Площадь под кривой <sub>7,21</sub> дни | Площадь под кривой <sub>21</sub> последние |
|----------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
|                | (ч <sup>2</sup> нг/мл)             | (ч <sup>2</sup> нг/мл)                | (ч <sup>2</sup> нг/мл)                 | (ч <sup>2</sup> нг/мл)                     |
|                | 8636,94                            | 1160,34                               | 3630,84                                | 3845,76                                    |

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

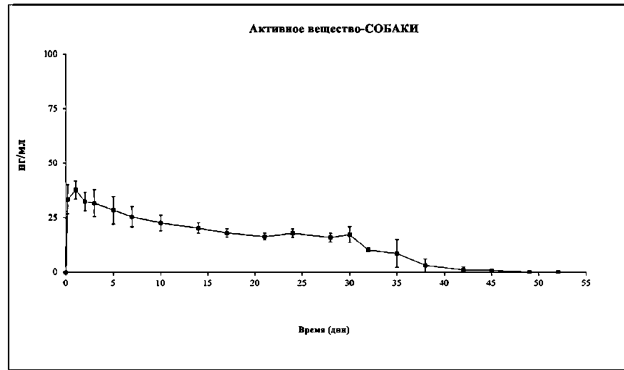
Способ приготовления инъекционной внутримышечно композиции, пригодной для формирования твердого имплантата *in situ* в организме и содержащей лекарственное средство, которое представляет собой рисперидон и/или палиперидон или любую его фармацевтически приемлемую соль в любой комбинации, биосовместимый сополимер на основе молочной и гликолевой кислоты с соотношением мономеров молочной к гликолевой кислоте в диапазоне от 45:55 до 55:45 и растворитель диметилсульфоксид (ДМСО), включающий этап создания биосовместимого сополимера, имеющего исходную молекулярную массу 56 кДа, с последующей коррекцией его молекулярной массы до значений в диапазоне 30-46 кДа и его характеристической вязкости до диапазона 0,25-0,31 дл/г посредством его облучения гамма- или бета-излучением дозой 25 кГр, при температуре от -40 до 15°C, причем композиция высвобождает лекарственный препарат, действующий немедленно и непрерывно с момента введения на протяжении не менее 4 недель, и композиция имеет фармакокинетический профиль *in vivo*, делающий ее пригодной для введения каждые 4 недели или даже с более длительными интервалами.



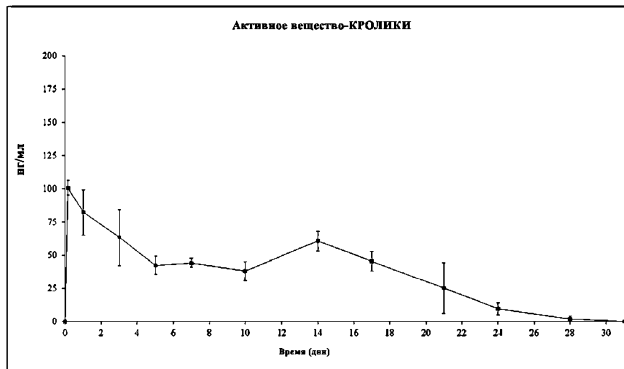
Фиг. 1



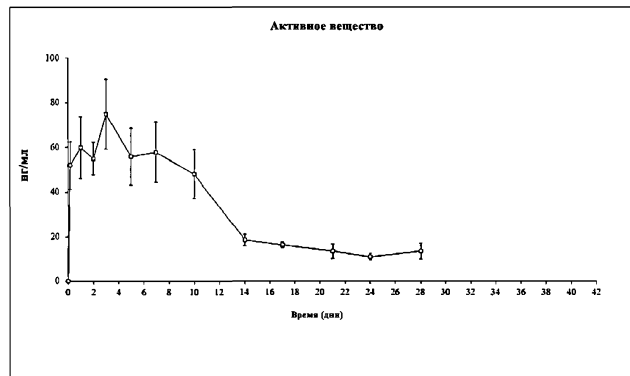
Фиг. 2



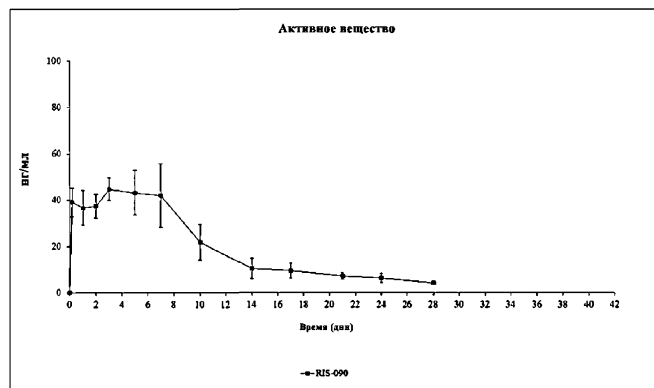
Фиг. 3



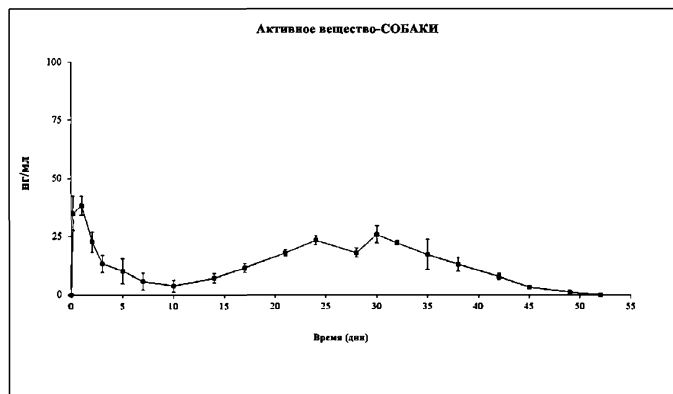
Фиг. 4



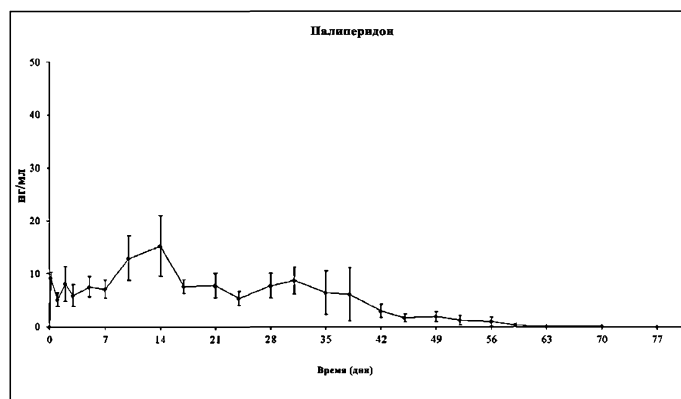
Фиг. 5



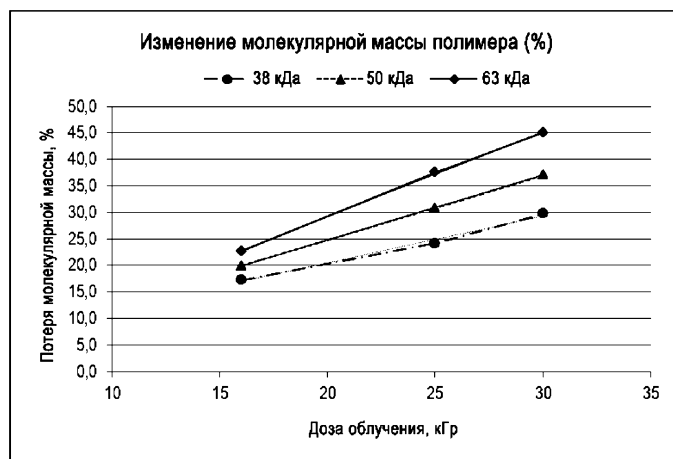
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

