

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) **62684 B1**
6(51) A 61 K 31/505



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 102443
(22) Заявено на 12.05.98
(24) Начало на действие
на патента от: 12.05.97

Приоритетни данни

(31) 96201429 (32) 20.05.96 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 30.06.99
(45) Отпечатано на 31.05.2000
(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 31.05.2000
(56) Информационни източници:
EP 0196132; WO96/01652
WO94/25460; WO95/13814
EP 0368388

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.,
BEERSE (BE)

(72) Изобретател(и):
Marc Karel Jozef Francois
Roger Carolus Augusta Embrechts
Herman Karel Borghijs
Johan Monbaliu, Beerse (BE)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/EP97/02504, 12.05.97

(87) № и дата на PCT публикация:
WO97/44039, 27.11.97

(54) ВОДНИ СУСПЕНЗИИ НА 9-ХИДРОКСИРИСПЕРИДОНОВИ ЕСТЕРИ НА МАСТНИ КИСЕЛИНИ

((57) Изобретението се отнася до състав, приложим като лекарствено средство за лечение на шизофрения, нешизофренни психози, смущения в поведението, свързани с невродегенеративни разстройства, при деменция, умствена изостаналост и аутизъм, биполна мания, депресии, безпокойство. Той е подходящ като депоформа за прилагане чрез мускулно или подкожно инжектиране и съдържа като активен компонент терапевтично ефективно количество 9-хидроксирисперидонов естер на мастна киселина или сол, или стереоизомер, или смес от негови стереоизомери и фармацевтично приемлив носител, представляващ вода, в която активният компонент се суспендира. Изобретението се отнася и до метод за приготвяне на посочения състав.

11 претенции

BG 62684 B1

(54) ВОДНИ СУСПЕНЗИИ НА 9-ХИДРОКСИРИСПЕРИДОНОВИ ЕСТЕРИ НА МАСТНИ КИСЕЛИНИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до фармацевтичен състав, подходящ като депоформа за приложение чрез мускулно или подкожно инжектиране.

Съставът съдържа като активен компонент терапевтично ефективно количество от 9-хидроксирисперидонов естер на мастна киселина или сол, или стереоизомер или смес от стереоизомери на същия и фармацевтично приемлив носител, при което фармацевтично приемливият носител е вода и активният компонент е суспендиран в нея. Изобретението се отнася и до метод за приготвяне на състава. Изобретението се отнася и до фармацевтичен състав за използване като лекарствено средство за лечение на шизофрения, нешизофренни психози, смущения в поведението, свързани с невродегенеративни разстройства, например при деменция, смущения в поведението при умствено изоставане и аутизъм, биполна мания, депресия, безпокойство.

Предшестващо състояние на техниката

Рисперидонът е генерично наименование на 3-[2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он. Получаването и фармакологичното му действие са описани в EP 0 196 132 (съответстващ на US 4 804 663). Там са посочени примери с различни обичайни фармацевтични дозирани форми, включително таблетки, капсули, капки, супозитории, разтвори за орално приемане и разтвори за инжекции. В практиката рисперидонът обичайно се прилага като база, в таблетки или в буфериран разтвор за орално или мускулно приложение. Специфични разтвори за орално или мускулно приложение са описани във WO 96/01652.

Рисперидонът е много силно лекарство, което притежава сравнително тесен терапевтичен индекс. Той може да предизвиква нежелани странични действия при предозиране, главно екстрапирамидален синдром (EPS) и в по-малка степен хипотензия (благодарение на пе-

риферна α -адренергична активност). С цел да се предизвика антипсихотичен ефект у пациента, тоталната дневна доза от рисперидона е от около 2 до около 8 mg; за облекчаване на смущения в поведението, свързани с невродегенеративни разстройства, тоталната дневна доза обикновено е по-малка и обичайно е от около 0.5 до около 2 mg. Различия между индивидите и едновременно лечение и с други лекарства може да изискват титриране на дозата у пациентите.

Поради много съображения е желателно рисперидонът да се прилага под формата на забавено или удължено освобождаване (депо), която е ефективна в удължен период от време, за предпочитане около 3 седмици или повече.

WO 94/25460 (съответстващ на EP 0 697 019) се отнася до първата такава депоформа и засяга рисперидон памоатната сол, слабо разтворима във вода солева форма на рисперидона, която може да бъде суспендирана във фармацевтично приемлив носител като вода или масло и може да бъде прилагана подкожно или мускулно. Но тази сол има фармакокинетични свойства, които са под оптималните. Освобождаването на активния компонент от готовата форма изглежда е твърде бързо, което води до сравнително високи първоначални плазмени концентрации и неадекватна средна продължителност на действието, две характеристики, които би трябвало да бъдат подобрени при действително ефективна депоформа.

WO 95/13814 се отнася до форми със забавено освобождаване за парентерално приложение, в които рисперидонът е микрокапсулиран в биосъвместим, биоразграждащ се, образуващ стена материал (например полимер като dl-(полилактид-съгликолид)). Микрокапсулираните форми притежават подходящи фармакокинетични свойства, но изискват сложни технологични процеси на приготвяне в специално за тази цел построено предприятие.

Следователно все още има нужда от ефективна и леснодостъпна депоформа на рисперидона или рисперидоноподобно съединение.

Известно е, че рисперидонът се метаболизира до 9-хидроксирисперидон, който притежава фармакологичен профил и сила, сравнима с тези на изходното лекарство рисперидон, но който има по-дълъг полуживот при елиминирание. Рисперидонът се разпределя по и елиминира от тъканите на мозъка по-бързо от неговия

метаболит 9-хидроксириперидон. 9-хидроксириперидонът, неговите енантиомерни форми и естерите на същия с C2-20-алканови киселини са описани в EP 0 368 388 (съответстващ на US 5 158 952 и US 5 254 556). Споменатите естери се разглеждат като потенциално ценни пролекарства от активния метаболит на рисперидона за използване в депоформи.

Проблемите, свързани с генетичния полиморфизъм в метаболизма на рисперидона до неговия активен метаболит 9-хидроксириперидон, могат по възможност да бъдат избегнати чрез прилагане на метаболита или дългодействащо пролекарство на същия, вместо самия рисперидон.

В метаболизма на рисперидона генетичният полиморфизъм от дебризоксинов тип играе значителна роля. Вследствие на това хората могат да бъдат фенотипизирани като слабо, средно и силно метаболизиращи на база техните метаболитни съотношения. Споменатото метаболитно съотношение се дефинира като отношение на съдържанието на дебризоксин в урината към това на 4-хидроксиметаболита на дебризоксина в период от 8 h след орално приемане на 10 mg дебризоксин. Повече от 99 % от представителите на източните народи могат да бъдат фенотипизирани като силно метаболизиращо, а слабо метаболизиращите са много редки. В Кавказката раса обаче само около 90 % от населението може да бъде фенотипизирано или като силни или като средно метаболизиращи. Приблизително 10 % от населението са слабо метаболизиращи и имат дефицитни количества на дебризоксиноксидохидроксилазен ензим.

Продължителността на действието и пиковите концентрации на активното средство (рисперидон или 9-хидроксириперидон) зависят от дебризоксинометаболното съотношение на човешките субекти, лекувани с рисперидон. При слабо метаболизиращите, когато цялото дневно количество се даде като единствена доза, се достигат високи, преходни пикови концентрации на рисперидон. Това може да породни нежелани странични действия като екстрапирамидален синдром (EPS) и хипотензия.

Други различия между индивидите при хората, доколкото се касае за рисперидона, се дължат на факта, че в клиничната практика човешките субекти, които трябва да се лекуват с рисперидон, обикновено получават и допъл-

нителна медикация, напр. транквилизатори като фенотиазини, невролептици като халоперидол, антидепресанти и пр., които могат да се конкурират с рисперидона за дебризоксиноксидохидроксилазния ензим. Тези лекарствени взаимодействия могат сериозно да засегнат метаболизма на рисперидона, специално при силно метаболизиращите и могат да доведат до настъпване на вредни ефекти у пациентите, получаващи такава допълнителна медикация.

Техническа същност на изобретението

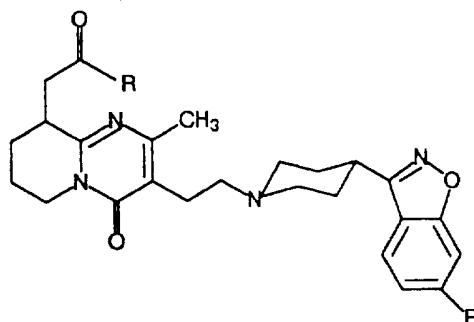
Изобретението е резултат от изследванията върху развитието на ефикасна добре понасяна депоформа със забавено или удължено освобождаване, от 9-хидроксириперидонов естер на алканова киселина, който е ефективен терапевтично в продължение на най-малко три седмици или повече. С израза "ефективен в продължение на най-малко три седмици и повече" се означава, че плазмените концентрации на активният компонент, 9-хидроксириперидон (свободен алкохол, освобождаван чрез хидролиза от естера на алкановата киселина) трябва да бъде приблизително 10 ng/ml. От друга страна споменатата плазмена концентрация трябва да остава през цялото време под граничната стойност от 100 ng/ml с оглед да може формата да се нарече ефективна. Граничната стойност е средната плазмена концентрация през време на значителен период от време, напр. повече от 15 min, над която пациентите могат да изпитват нежелани странични действия или обратно, стойността на плазмената концентрация, под която системната поносимост на въпросната форма е все още приемлива. Граничната стойност не трябва да се приема като преходна висока плазмена концентрация през време на кратък период от време, напр. по-малко от 15 min, която се дължи например на неочаквано експлозивно освобождаване на активния компонент. И двете преходни характеристики - плазмени концентрации над минималната терапевтична концентрация, но под предизвикващата странично действие гранична стойност, се разглеждат като основни изисквания, които една съвременна депоформа трябва да изпълнява, за да бъде приемлива за пациентите, към кои-то е насочена. Ограничаването на броя на приеманията на лекарството и настъпването на нежелани странични ефекти след всяко прило-

жение несъмнено подобрява спазването на лечението от пациента. Освен тези основни изисквания съществуват и други, като двете най-важни са добрата локална поносимост и лекотата на приложение.

Добрата локална поносимост означава минимално раздразване и възпаляване на мястото на инжекцията; лекотата на приложение се отнася до размера на иглата и дължината на времето за прилагане на специфичната форма на лекарството. Депоформите трябва да бъдат стабилни и да имат срок на годност най-малко две години при нормални условия.

Изследванията върху създаването на ефикасна, добре понасяна форма за забавено или удължено освобождаване (депоформа) с 9-хидроксириперидонов естер на алканова киселина, която изпълнява посочените изисквания, са в основата на фармацевтичен състав, подходящ като депоформа за прилагане чрез мускулна или подкожна инжекция, съдържащ:

(1) като активен компонент терапевтично ефективно количество от 9-хидроксириперидонов естер на мастна киселина с формула



или сол, или стереоизомер или смес от стереоизомери на същия, където R представлява C_{9-19} -алкилов радикал с права верига; и

(2) фармацевтично приемлив носител, който се характеризира с това, че фармацевтично приемливият носител е вода и активният компонент е суспендиран в нея.

Изненадващо е установено, че водните суспензии на 9-хидроксириперидоновите естери на C_{10-20} -алканови киселини (където R означава C_{9-19} -алкилов радикал с права верига) са сравними и в известно отношение далеч по-добри депоформи, отколкото съответните суспензии в неводни маслени суспензии. Това е съвсем неочаквано, тъй като принцип в областта е, че депоформите трябва да съдържат липофилни лекарства, разтворени или суспендирани в липофилна среда. Досега 9-хидроксириперидоно-

вите естери на C_{10-20} -алканови киселини по тази причина са приготвяни в готови форми в масла, подходящи за мускулно приложение, по-специално сусамово масло. C_{10-20} -алкановите киселини се избират от групата, състояща се от деканова (капринова), утдеканова, додеканова (лауринова), тридеканова, тетрадеканова (миристинова), пентадеканова, хексадеканова (палмитинова), хептадеканова, октадеканова (стеаринова), нонадеканова и ейкозанова киселини. Благодарение на тяхната ограничена разтворимост във вода, общоприето е схващането, че те трябва да се суспендират в масла. Естерът, притежаващ C_{15} (пентадецилова) верига и активният компонент, съответстващ на нея, който е 9-хидроксириперидонпалмитат е намерено, че е превъзходен естер както от фармакокинетична, така и от гледна точка на поносимост.

С оглед да се подобри допълнително поносимостта са изследвани няколко суспензии с различен размер на частиците от 9-хидроксириперидоновия естер на палмитинова киселина в сусамово масло, по избор в присъствие на алуминиев моностеарат. Не са установени никакви значителни разлики между малки или големи частици на пролекарството. Присъствието на алуминиев стеарат засяга само вискозитета на формата и лекотата за прилагането й. В друга постановка на опити е намерено, че след намаляване на концентрацията на пролекарството в депоформата, поносимостта на прилаганата форма се подобрява още повече. Понеже маслените суспензии са трудни за вземане със спринцовка, експерименти са започнати с по-малко вискозни носители, по-специално със средновеижни триглицериди (MiglyolTM) и противно на това, което е известно като правило, с вода за носител. Формите с MiglyolTM показват значително по-малка системна и локална поносимост, отколкото базираните на сусамово масло форми. За най-голяма изненада, обаче, водните суспензии на 9-хидроксириперидонпалмитата превъзхождат формите, базирани на сусамово масло. Те имат не само подходяща продължителност на действието, но също и приемлива системна и локална поносимост и поразително ограничена изменчивост на фармакокинетични свойства между индивидите.

Фармакокинетичните свойства на водните суспензии съгласно изобретението освен това могат да зависят в ограничена степен от физи-

кохимичните свойства на твърдия 9-хидроксиперидонпалмитат като размер на частиците и кристална форма.

Водните състави съгласно изобретението могат да съдържат изгодно още суспендиращо средство и омокрящо средство и по избор един или повече консерванти, буфер и изотонично средство. Специфичните компоненти могат да функционират като две или повече от тези средства едновременно, напр. да се отнасят като консервант и буфер или да се държат като буфер и изотонично средство.

Подходящи суспендиращи средства за използване във водните суспензии съгласно изобретението са производните на целулозата, напр. метилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза и хидроксипропил метилцелулоза, поливинилпиролон, алгинати, хитозан, декстрирани, желатина, полиетиленгликоли, полиоксиетиленови и полиоксипропиленови етери. За предпочитане се използва натриева карбоксиметилцелулоза в концентрации 0,5 до 2 %, особено за предпочитане 1 % (т/о). Подходящи омокрящи средства за използване във водните суспензии съгласно изобретението са полиоксиетиленови производни на сорбитанови естери, напр. полисорбат 20 и полисорбат 80, лецитин, полиоксиетиленови и полиоксипропиленови етери, натриев дезоксихолат. За предпочитане се използва полисорбат 20 в концентрация от 0,05 до 0,3 %, повече за предпочитане 0,05 до 0,2 %, особено за предпочитане 0,1 % (т/о).

Консервантите са противомикробни средства и антиокислителни, които могат да бъдат избирани от групата, състояща се от бензоена киселина, бензилов алкохол, бутилхидроксизанол, бутилхидрокситолуен, хлорбутол, галат, хидроксibenzoат, EDTA, фенол, хлорокрезол, метакрезол, бензетониев хлорид, миристил-упиколонин хлорид, фенилживачен ацетат и тимерозал. По-специално за предпочитане се използва бензилов алкохол в концентрация до 2 % (т/о), за предпочитане до 1,5 % (т/о). Изотонични средства са например натриев хлорид, декстроза, манитол, сорбитол, лактоза, натриев сулфат. Суспензиите изгодно съдържат от 1 до 10 % (т/о) изотонично средство. За предпочитане се използва манитол в концентрация от 2 до 7 %, повече за предпочитане около 5 %. Особено за предпочитане от около 1 до около 3 % (т/о), специално от около 1,5

до около 2 % (т/о) от един или два електролита се използват, за да се направи суспензията изотонична, понеже йоните помагат да се предотврати флокулация на суспендиращия естер. В допълнение специфичните електролити имат допълнително предимство да буферират водната суспензия. Специално предпочитано е използването на смес от натриев хидрогенфосфат (безводен) (типично около 0,9 % (т/о) и натриев дихидрогенфосфат монохидрат (обикновено около 0,6 % (т/о)), за да се направи разтворът изотоничен, неутрален и по-малко склонен към флокулация на суспендиращия в него естер.

Особено желателна характеристика на депоформата за инжектиране се отнася до лещката, с която може да се прилага. По-специално такава инжекция трябва да бъде осъществявана, като се използва възможно най-тънка игла за възможно най-кратък период от време. Това може да се осъществи с водните суспензии съгласно изобретението, като се поддържа вискозитетът по-ниско от около 75 mPa.s. Водни суспензии с такъв вискозитет или по-нисък могат и лесно да се изтеглят със спринцовка (напр. от флакон) и да се инжектират през тънка игла (напр. игли 21 G 1^{1/2}, 22 G 2 или 22 G 1^{1/4}).

В идеалния случай водните суспензии съгласно изобретението съдържат пролекарството толкова, колкото е поносимо, така че да се намали до минимум инжектирания обем и колкото е възможно по-малко други съставки. По специално такъв състав съдържа тегловна на база общия обем на състава:

- (a) от 3 до 30 % (т/о) от пролекарството,
- (b) от 0,05 до 0,2 % (т/о) омокрящо средство,

(c) от 0,5 до 2 % (т/о) суспендиращо средство,

- (d) до 2 % (т/о) консерванти,

(e) по избор едно или повече изотонични средства достатъчно да направят състава изотоничен със серума и

- (f) вода колкото е необходимо до 100 %.

Водните суспензии съгласно изобретението могат да бъдат приготвяни съгласно известните в областта технологични методи за приготвяне на суспензии, характеризиращи се с интимно смесване на активната съставка с носителя.

Такъв метод може да обхваща етапи на:

- a) разбъркване на мокрещото средство

с вода,

b) прибавяне на консерванта към сместа по време на разбъркването,

c) диспергиране на суспендиращото средство в сместа по време на разбъркването,

d) евентуално разтваряне на изотоничното средство в сместа по време на разбъркването,

e) диспергиране на активните компоненти в сместа по време на разбъркването с последващо хомогенизиране на сместа.

Предвид полезността на 9-хидроксириперидона за лечение на редица смущения изобретението се отнася също до фармацевтичен състав, както е описан по-горе, за използване като лекарство средство за лечение на шизофрения, нешизофренни психози, смущения в поведението, свързани с невродегенеративни разстройства, напр. деменция, смущения в поведението при умствена изостаналост и аутизъм, биполна мания, депресия, безпокойство.

Изобретението се отнася до използването на състава, както е описан по-горе, за приготвяне на лекарство за лечение на шизофрения, нешизофренни психози, смущения в поведението, свързани с невродегенеративни разстройства, напр. при деменция, смущения в поведението при умствена изостаналост и аутизъм, биполна мания, депресия, безпокойство.

Изобретението се отнася освен това до метод за лечение на топлокръвни същества, по-специално хора, страдащи от шизофрения, нешизофренни психози, смущения в поведението, свързани с невродегенеративни разстройства, напр. при деменция, смущения в поведението при умствена изостаналост и аутизъм, биполна мания, депресия, безпокойство, като този метод се състои в прилагане на терапевтично ефективно количество от водна суспензия, както е описана тук по-горе. Обикновено споменатата форма се прилага приблизително всеки три седмици или дори на по-дълги интервали, когато е възможно. Дозировката е в обхвата от около 2 до 4 mg/kg телесно тегло.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери са предназначени да илюстрират изобретението.

А. Получаване на 9-хидроксириперидонпалмитат

N,N'-дициклохексилкарбодиимид (1,39 g, 6,8 mmol) се прибавя към разтвор на хексаде-

канова киселина (1,54 g, 6 mmol) в дихлорометан (140 ml) и се разбърква 10 min при стайна температура. Към реакционната смес се прибавя 9-хидроксириперидон (2,13 g, 5 mmol) и след това 4-пирролидинопиридин (93 mg, 0,63 mmol). Сместа се разбърква три дни при стайна температура. Към реакционната смес се прибавя вода (200 ml) и сместа се екстрахира три пъти с хлороформ (100 ml). Сместа се разбърква с диизопропилов етер (100 ml), филтрира се и се прекристализира из изопропанол (60 ml). Кристалите се филтрират и сушат, като се получава 9-хидроксириперидонпалмитат (2,67 g, 80,4 %).

В. Примери за състава

Всяка от формите тук по-долу се приготвя съгласно следната обща рецепта:

Омокрящото средство се разбърква с вода при стайна температура и към нея се прибавя консервантът. Докато се разбърква, в сместа се диспергира суспендиращото средство и изотоничното средство (ако има такова). След това в разбъркваната смес се диспергира активният компонент и след това сместа се хомогенизира и напълва в стерилни контейнери. Всички компоненти и апарати, използвани през време на приготвянето на водната суспензия, са стерилни. В таблиците тук по-долу всички концентрации са изразени като % тегло към обем от цялата форма [% (т/о)].

Форма 1 (F1)

9-хидроксириперидонпалмитат*	15,6 % (10 % 9-хидроксириперидон)
полисорбат	0,2 %

натриева карбоксиметилцелулоза	
30 mPa.s	2 %
бензилов алкохол	1,5 %
вода q.s. до	100 %

*Естерът се смила, но не се пресява.

Физикохимични свойства на F1

pH = 6,52

вискозитет = 20 mPa.s

осмоларност = $\pm$ 210 mOsm/kg

Форми 2a, 2b и 2c (F2a, F2b, F2c)

9-хидроксириперидонпалмитат #	7,8 % (5 % 9-хидроксириперидон)
полисорбат 20	0,1 %

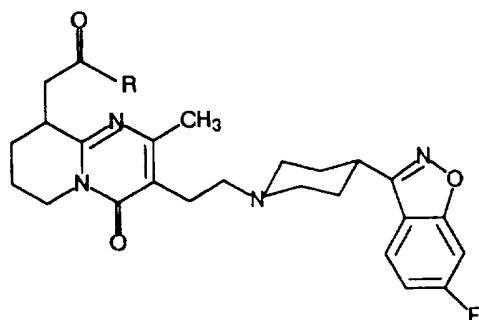
натриева карбоксиметилцелулоза		90 % от частиците (по обем) $\geq 0,5 \mu\text{m}$
30 mPa.s	2 %	50 % от частиците (по обем) $\geq 5 \mu\text{m}$
бензилов алкохол	1,5 %	10 % от частиците (по обем) $\geq 15 \mu\text{m}$
манитол	2 %	Естерът се стерилизира чрез облъчване
вода q.s.	до 100 %	5 с $25 \text{ kGy}^{90}\text{Y}$ и се смесва с разтворителя (филтриран през $0,22 \mu\text{m}$ мембранен филтър и автоклазиран в продължение на 30 min при 1210°C при стерилни условия.
# Естерът се смила и се пресява на три фракции:		pH = 7
F2a (размер на частиците $< 10 \mu\text{m}$ вискозитет = 19 mPa.s		вискозитет = $\pm 10 \text{ mPa.s}$
F2b ($10 \mu\text{m} <$ размер на частиците $< 30 \mu\text{m}$)	10	осмоларност = $\pm 450 \text{ mOsm/kg}$
вискозитет = 29 mPa.s		Способността да преминава през спринцовка с игла $22 \text{ G}^{1/4}$ не създава никакъв проблем.
F2c (размер на частиците $> 30 \mu\text{m}$) вискозитет = 32 mPa.s		Форми 5a, 5b и 5c (F5a, F5b, F5c)
pH = 6,86		F5a F5b F5c
осмоларност = 280 mOsm/kg	15	9-хидроксириперидонпалмитат # 15,6% 23,4% 31,2%
Форми 3a, 3b и 3c (F3a, F3b, F3c)		полисорбат 20 0,2% 0,2% 0,3%
9-хидроксириперидонпалмитат #		натриева карбоксиметилцелулоза
15,6 % (5 % 9-хидроксириперидон)		30 mPa.s 1% 1% 0,5%
полисорбат 20 0,2 %	20	бензилалкохол (парантерален) 1,5% 1,5% 1,5%
натриева карбоксиметилцелулоза		динатриев хидрогенфосфат безводен 0,9% 0,9% 0,9%
30 mPa.s 1 %		натриев дихидрогенфосфат монохидрат 0,6% 0,6% 0,6%
бензилалкохол 1,5 %		вода q.s. до 100% 100% 100%
манитол 2 %		pH 7 7 7
вода q.s. до 100 %	25	вискозитет 12 16 16
# Естерът се смила и пресява на три фракции:		осмоларност (mOsm/kg) $\pm 450 \pm 450 \pm 450$
F3a (размер на частиците $< 10 \mu\text{m}$)		Преминаване през спринцовка с игла $22 \text{ G}^{1/4}$ ОК ОК ОК
вискозитет = $\pm 60 \text{ mPa.s}$		С. Фармакологични примери
F3b ($10 \mu\text{m} <$ размер на частиците $< 30 \mu\text{m}$)	30	С.1. Фармакологично изпитване на F1 и аналогични маслени форми
вискозитет = $\pm 60 \text{ mPa.s}$		F1 се прилага мускулно по $2,5 \text{ mg/kg}$ телесно тегло на четири кучета-зайчари, като се използват игли 21G . В същия опит се използва подобна форма на база Miglyol™ (F α) и една на база сусамово масло (F β), както и суспензия, съдържаща 9-хидроксириперидондеcanoат в сусамово масло
F3c (размер на частиците $> 30 \mu\text{m}$)		(F γ). Miglyol™ формата се прилага също с игла 21 G , но двете форми на база сусамово масло трябва да бъдат приложени, като се използват игли 19 G . От експерименталните данни са изчислени следните фармакокинетични параметри.
вискозитет = $\pm 60 \text{ mPa.s}$		
pH = 6,74		
осмоларност = $\pm 280 \text{ mOsm/kg}$	35	
Форма 4 (F4)		
9-хидроксириперидонпалмитат #	7,8	
% (5 % 9-хидроксириперидон)		
полисорбат 20 0,2 %		
натриева карбоксиметилцелулоза	40	
30 mPa.s 1 %		
бензилов алкохол (парантерален) 1,5 %		
безводен динатриевхидрогенфосфат 0,9 %	45	
вода q.s. до 100 %		
# Естерът се смила и пресява при използване на подходящи стандартни сита, от което следва, че активният компонент има разпределение на размерите на частиците както следва:	50	

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC_{0-872h} (ng.h/ml)	C_{av} (ng/ml)	C_{872h} (ng/ml)
F1	54,6(±7,3)	267(±80)	18210(±1350)	27,1	8,8(±4,7)
Fα	86,5(±33,2)	234(±82)	22082(±6319)	32,9	2,5(≤2,0-7,8)
Fβ	21,9(±9,4)	210(±84)	7054(±3489)	10,5	4,2(≤2,0-6,5)
Fγ	33,1(±18,2)	132(±42)	13875(±6208)	20,6	12,0(±5,6)

Патентни претенции

1. Фармацевтичен състав, подходящ като депоформа за прилагане чрез мускулно или подкожно инжектиране, съдържащ:

(1) като активен компонент терапевтично ефективно количество от рисперидонов естер на мастна киселина с формула



или сол, или стереоизомер или смес от стереоизомери на същия, в която R представлява радикал с права C_{9-19} -алкилова верига и

(2) фармацевтично приемлив носител, характеризираща се с това, че фармацевтично приемливият носител е вода и активният компонент е суспендиран в нея.

2. Състав съгласно претенция 1, характеризира се с това, че R означава права C_{15} (пентадецилова) верига и активният компонент е 9-хидроксирисперидонов естер на палмитиновата киселина.

3. Състав съгласно претенция 1, характеризира се с това, че съставът съдържа още суспендиращо средство и омокрящо средство и по избор един или повече консерванти, буфер и изотонично средство.

4. Състав съгласно претенция 3, характеризира се с това, че суспендиращото средство е натриева карбоксиметилцелулоза и омокрящото средство е полисорбат 20.

5. Състав съгласно претенция 4, характеризира се с това, че консервантът е бензилов

алкохол и изотоничното средство е манитол или фосфатен буфер.

6. Състав съгласно претенция 1, характеризира се с това, че има вискозитет по-малък от 75 mPa.s.

7. Състав съгласно претенция 1, характеризира се с това, че съдържа тегловно, на база общия обем на състава:

(a) от 3 до 20 % (т/о) пролекарство.

(b) от 0,05 до 0,2 % (т/о) омокрящо средство,

(c) от 0,5 до 2 % (т/о) суспендиращо средство,

(d) до 2 % (т/о) консерванти,

(e) по избор едно или повече изотонични средства, достатъчни да направят състава изотоничен със серума и

(f) вода q.s. (колкото е необходимо) до

100 %.

8. Метод за приготвяне на фармацевтичен състав съгласно някоя от претенциите 1 до 7, характеризира се с това, че активният компонент се смесва интимно с носителя.

9. Метод съгласно претенция 8, който обхваща етапи на:

(a) разбъркване на омокрящото средство с вода,

(b) прибавяне на консерванта към сместа по време на разбъркването,

(c) диспергиране на суспендиращото средство в сместа по време на разбъркването,

(d) в даден случай разтваряне на изотоничното средство в сместа по време на разбъркването,

(e) диспергиране на активния компонент в сместа по време на разбъркването, последвано от хомогенизиране на сместа.

10. Фармацевтичен състав съгласно някоя от претенциите 1 до 7 за използване като лекарствено средство за лечение на шизофрения, нешизофренни психози, смущения в пове-

дението, свързани с невродегенеративни разстройства, напр. при деменция, смущения в поведението при умствена изостаналост и аутизъм, биполна мания, депресия, безпокойство.

11. Използване на състав съгласно някоя от претенциите 1 до 7 за приготвяне на лекар-

ствено средство за лечение на шизофрения, нешизофренни психози, смущения в поведението, свързани с невродегенеративни разстройства, напр. при деменция, смущения в поведението при умствена изостаналост и аутизъм, биполна мания, депресия, безпокойство.

5

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А.Антонова

Редактор: Р.Георгиева

Пор. № 40104

Тираж: 40 MB