

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 119430 (13) C2**  
**(51) МПК****A61K 9/52** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2017.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)**МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ****(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 14187</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Гутьєрро Адуріс Ібон (ES), Франко Родрігес Гільєрмо (ES)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>31.05.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЛАБОРАТОРІОС ФАРМАСЕУТІКОС РОВІ, С.А., C/ Julián Camarillo, 35, E-28037 Madrid, Spain (ES)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.06.2019</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12170362.3</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 2529757 A1, 05.12.2012 EP 2529756 A1, 05.12.2012 WO 2011/151355 A1, 08.12.2011 WO 2011/151356 A1, 08.12.2011 WO 2008/153611 A2, 18.12.2008 US 2008/287464 A1, 20.11.2008 US 2004/247870 A1, 09.12.2004 US 2005/042294 A1, 24.02.2005 UA a200904037, 10.06.2009
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>31.05.2012</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.06.2015, Бюл.№ 11</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.06.2019, Бюл.№ 12</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/EP2013/061320, 31.05.2013</b>	

**(54) СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ РИСПЕРИДОНУ АБО ПАЛІПЕРИДОНУ ДЛЯ ІМПЛАНТУВАННЯ****(57) Реферат:**

Даний винахід спрямований на спосіб приготування композиції-депо для внутрішньом'язових ін'єкцій, яка здатна формувати in situ щільний імплантат в організмі, та містить як препарат респеридон та/або паліперидон або їхні фармацевтично прийнятні солі у будь-якій комбінації, біосумісний кополімер на основі молочної і гліколевої кислот із співвідношенням мономерних форм молочної та гліколевої кислот 50:50, а також розчинника ДМСО, причому спосіб включає етап надання біосумісного співполімеру, що має вихідну масу полімеру 50 або 63 кДа, з подальшою корекцією його молекулярної маси до значень в діапазоні 30-36 кДа і його характеристичної в'язкості до діапазону 0,26-0,29 дл/г за допомогою його опромінення гамма-або бета-випромінюванням дозами в діапазоні 10-30 кГр при температурі 8 °С, а отримана композиція починає діяти негайно та характеризується постійним вивільненням препарату упродовж щонайменше 4 тижнів і має фармакокінетичний профіль in vivo, що дозволяє вводити її один раз на 4 тижні чи навіть довші періоди часу.

**UA 119430 C2**



## ГАЛУЗЬ ТЕХНІЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій для внутрішньом'язових ін'єкцій, що містять лікарський препарат рисперидон, його фармацевтично прийнятні солі та/або його метаболіти, такі як паліперидон, які починають діяти негайно та характеризуються постійним вивільненням препарату протягом щонайменше 4 тижнів, при чому фармакокінетичний профіль такої композиції *in vivo* дозволяє вводити її один раз на 4 тижні або навіть із довшими проміжками. Зокрема цей винахід стосується сумішей для утворення *in-situ* ін'єкційних біорозкладаних імплантатів, що містять рисперидон та/або паліперидон.

## ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Рисперидон та паліперидон є атипovими антипсихотичними засобами, що містять бензизоксазольну і піперидинову функціональні групи і діють як потужні антагоністи дофамінергічних рецепторів і селективні антагоністи серотонінових рецепторів. Рисперидон з 1993 року схвалений Управлінням продовольства і медикаментів США (FDA) для лікування шизофренії. На даний час це єдиний препарат, схвалений для лікування шизофренії у молодих людей віком до 18 років, і, разом з препаратами літію, для лікування біполярних розладів у дітей/підлітків віком 10-18 років. Загальноприйнята терапія шизофренії рисперидоном передбачає щоденний прийом таблеток, хоча він також доступний у вигляді розчину і таблеток для розсмоктування.

Відомо, що однією з проблем, притаманних терапії рисперидоном чи паліперидоном, є порушення деякими пацієнтами, хворими на шизофренію, терапевтичного режиму, особливо якщо він полягає в щоденному прийманні препарату, що призводить до нерегулярного або непостійного лікування та сприяє розвитку психотичної кризи. Крім того, внаслідок такого способу лікування спостерігаються високі перепади вмісту препарату в плазмі крові пацієнтів (вимірюються як різниця між  $C_{max}$  і  $C_{min}$ ), які часто спричиняють зміни їхнього настрою.

Таким чином, рисперидон і паліперидон є перспективними препаратами з точки зору включення їх до складу систем пролонгованого вивільнення, завдяки яким забезпечення (лікування) пацієнтів препаратом протягом тривалого часу відбувається шляхом одноразового введення. Такі системи звільняють осіб, що опікуються пацієнтом, від необхідності дбати про щоденне лікування та дозволяють зменшити небажані коливання вмісту препарату в плазмі крові пацієнта. Іншими показаннями до застосування є маніакальний стан під час біполярного розладу та шизоафективний розлад; також можливим є позитивний ефект для пацієнтів із аутизмом, синдромом Аспергера та синдромом Турета.

Спочатку рисперидон вийшов на ринок під торговою назвою Risperdal®, а недавно став генеричним препаратом. На даний час ін'єкційна композиція тривалої дії Risperdal Consta® є першим атипovим антипсихотичним препаратом-депо на ринку. Вона становить собою мікрочастинки PLGA, що містять рисперидон, і призначена для вивільнення терапевтичних рівнів рисперидону при введенні один раз у два тижні. Однак, через наявність лаг-фази, притаманної більшості препаратів на основі мікрочастинок, пацієнту необхідно поповнювати рівень препарату за рахунок щоденного перорального прийому рисперидону упродовж перших тижнів після першого введення. Приблизно через три тижні після однієї внутрішньом'язової ін'єкції препарату Risperdal Consta® і наступного щоденного перорального прийому рисперидону, мікросфери починають систематично вивільняти достатній рівень рисперидону, і пацієнт може припинити додаткову пероральну терапію. Однак, наявність такого періоду додаткового перорального прийому може становити фактор ризику стосовно недотримання режиму лікування. Крім того, надходження до організму двох доз препарату одночасно може спричинити потенційний ризик побічних ефектів, таких як нестандартний ефект композиції, або її токсичність.

Нещодавно було надано дозвіл на продаж паліперидону як першого антипсихотичного засобу для перорального застосування з тривалим вивільненням, яке досягається завдяки пероральній системі осмотично контрольованого вивільнення. Паліперидон з тривалим вивільненням (заявка на патент WO2006/17537) реалізується під торговельною назвою Invega Sustenna®, а його ненасичені похідні описані в заявці WO2008/128436. Триває розробка та інших лікарських форм паліперидону з тривалим вивільненням для перорального використання. Завдяки наявності вторинної гідроксильної групи паліперидон може використовуватися у вигляді попередника. У WO2009/15828 детально описані низькомолекулярні форми препаратів-попередників паліперидону, які підлягають гідролізу в шлунку.

Таким чином, з огляду на наявні результати досліджень, розробка ін'єкційних депо рисперидону та/або паліперидону дуже тривалої дії є доцільною. Існує нагальна потреба у поліпшенні чинника комплаєнтності, зокрема стосовно лікування шизофренії. Розробка композицій цих препаратів у формі ін'єкційних депо для введення один раз на тиждень, чи

навіть більш довготривалої дії, становитиме значний прогрес у забезпеченні постійного та рівномірного введення пацієнту ефективного лікарського засобу. У заявці US5965168 описано сполуки формули I, які формують композицію для стабільного вивільнення мікрочастинок. У вищезгаданій заявці рисперидон згадується в якості переважної сполуки, що використовується як основа для усіх експериментів. На Фіг. 5 вищезгаданої заявки наведено часові залежності концентрацій у плазмі активних сполук (суми рисперидону і паліперидону) після внутрішньом'язової ін'єкції депо рисперидону.

У WO2008/153611 описано стабільне вивільнення композицій рисперидону та метаболітів. У цьому патенті рисперидон змішаний з розчинним термопластичним полімером, що формує інкапсульований залишок, з якого рисперидон повільно вивільняється. У EP2234617 розкрито препарати-попередники паліперидону, зв'язані ефірами зв'язками. Речовина паліперидону пальмітат була схвалена як атипичний антипсихотичний засіб для внутрішньом'язового введення один раз на місяць для лікування шизофренії та запобігання рецидивам її симптомів. Паліперидону пальмітат входить до складу лікарського засобу в субмікрокристалічній формі. Через обмеження абсорбції паліперидону пальмітату швидкістю його розчинення ця речовина демонструє кінетику вивільнення з постійною швидкістю ("фліп-фlop"): уявний період напівелімінації обумовлений константою швидкості абсорбції. Додатково на уявну константу швидкості впливає об'єм введеного препарату. Було також виявлено, що найшвидше зростання початкової концентрації препарату в плазмі, що сприяє скорішому досягненню потенційно терапевтичних концентрацій, спостерігається після ін'єкції в дельтовидний м'яз. Таким чином, для сприяння швидкому досягненню терапевтичної концентрації паліперидону в крові пацієнта рекомендовано вводити початкову дозу насичення паліперидону пальмітату в дельтовидний м'яз. Доза насичення має становити приблизно 100-150 мг-екв паліперидону у формі паліперидону пальмітату. Після введення першої, або краще другої дози насичення концентрація паліперидону в плазмі крові пацієнтів доводиться до рівноважної, для чого виконуються наступні ін'єкції препарату в дельтовидний або сідничний м'яз. Більш бажаними на цьому етапі є ін'єкції в сідничний м'яз. У US2009/163519 розглянуто відповідний режим дозування і введення для пальмітатних ефірів паліперидону довготривалої дії.

Для інших антипсихотичних препаратів-депо також характерна необхідність супутнього перорального прийому препарату, або введення у завищеній дозі для отримання бажаних рівнів активного лікарського компонента в плазмі. Наприклад, Risperdal Consta® потребує перорального прийому антипсихотичних ліків під час початкової фази.

Інша композиція-депо описана в міжнародній заявці WO2011/42453. Вказана специфікація описує фармацевтичну композицію для підшкірної ін'єкції, яка містить сполуку паліперидону. Зокрема, вказана композиція стосується композиції, в якій паліперидон пов'язаний ефірним зв'язком з гідрогелем. Композиція вивільнює паліперидон шляхом розриву ефірних зв'язків; для неї заявлена здатність до вивільнення паліперидону з негайним початком дії та упродовж розширеного періоду часу. Крім того, вказана специфікація стосується фармацевтичних композицій для підшкірних ін'єкцій, які містять сполуку паліперидону в певній концентрації.

Нарешті, ще одна антипсихотична композиція-депо для ін'єкцій описана в міжнародній заявці WO2011/151355. Ця заявка спрямована на композицію, яка може бути використана для введення в організм антипсихотичного препарату, такого як паліперидон, у вигляді біорозкладаного імплантату, який вводиться і формується *in situ*, і забезпечує терапевтичні рівні препарату у плазмі з першого дня. Композиція являє собою суспензію препарату у розчині біорозкладаного і біосумісного кополімеру або кополімерів, з використання розчинників на основі води, і вводиться у формі рідини. Коли композиція контактує з рідинами організму, полімерна матриця, яка утримує препарат, ущільнюється, формуючи щільний або напівщільний імплантат, який поступово вивільнює препарат.

#### СТИСЛИЙ ОГЛЯД ВИНАХОДУ

Таким чином, композиції, описані в огляді стану проблеми, не відповідають наявним потребам у композиціях рисперидону та/або паліперидону, їхнім наборам та режимам лікування психіатричних розладів, і все ще існує потреба у композиціях та пристроях, які б забезпечували контрольоване і постійне вивільнення препарату впродовж пролонгованого періоду часу, упродовж щонайменше 4 тижнів без потреби у супутньому прийомі препаратів або збільшених початкових дозах рисперидону та/або паліперидону.

Вирішення цієї проблеми забезпечується композицією-депо для внутрішньом'язових ін'єкцій, яка здатна формувати щільний імплантат в організмі, і складається з препарату, яким є рисперидон та/або паліперидон, або їхні фармацевтично прийнятні похідні та/або солі у будь-яких комбінаціях, біосумісного кополімеру на основі молочної і гліколевої кислот, який має коефіцієнт відношення мономерних форм молочної та гліколевої кислот в діапазоні від 45:55 до

55:45, найкраще близько 50:50, а також розчинник DMSO (диметилсульфоксид), і яка відрізняється тим, що починає діяти негайно і вивільняє препарат постійно упродовж щонайменше 4 тижнів, має фармакокінетичний профіль *in vivo* без значного початкового вивільнення препарату, а також відрізняється тим, що біосумісний кополімер має молекулярну масу від 30 до 46, найкраще між 30 і 36 кДа, і має характеристичну в'язкість 0,26-0,31, бажано від 0,26 до 0,29 дл/г  $\pm 10\%$ .

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Склад даного винаходу охоплює, принаймні, полімер або полімерну матрицю, розчинник і лікарський препарат.

Бажано, щоб полімер або полімерна матриця були біосумісною і біорозкладаною полімерною матрицею. З метою запобігання будь-яких значних пошкоджень для організму після введення, полімери повинні бути біосумісними, нетоксичними для організму людини, не канцерогенними, і не спричиняти значного запалення тканин. Полімери повинні бути біорозкладаними для забезпечення природного розкладання у метаболічних процесах організму, так, щоб вони легко виводилися і не акумулювалися в організмі. Полімерні матриці, які мають перевагу для практичного застосування даного винаходу, були обрані з кополімерів полімолочної і полігліколевої кислот з термінальною карбоксильною групою, які змішані у пропорціях від 45:55 до 55:45, найкраще близько 50:50, з середньої молекулярною масою у діапазоні 30-45, найкраще 30-36 кДа, та характеристичною в'язкістю, бажано, у діапазоні 0,25-0,31, а найкраще у діапазоні 0,26-0,29 дл/г  $\pm 10\%$ .

Очевидно, що можливе використання комерційного полімеру з необхідною молекулярною масою. Однак, нами було встановлено, що важливий діапазон його молекулярних мас становить 30-46, а найкраще, 30-45 кДа. Крім того, нами було встановлено, власними засобами за допомогою експериментальної установки, що молекулярна маса полімеру може бути змінена шляхом опромінення дозою радіації від 15 до 30 кГр  $\pm 10\%$  або навіть більше, за температури нижче 8 °C, що для спеціаліста не впливає явним чином з урахуванням стану проблеми (див. Фіг. 11).

Наприклад, молекулярна маса комерційно доступного полімеру на даний момент становить у середньому 50 кДа. Ми визначили метод для змінювання цієї молекулярної маси шляхом опромінення полімеру визначеною дозою радіації, яка може бути розрахована попередньо. В контрольованих умовах можливо отримати математичну модель, що визначає можливість зниження молекулярної маси полімеру із зростанням дози опромінення. Оскільки, якщо молекулярна маса полімеру коригується, відповідно змінюється його характеристична в'язкість, це означає, що, опромінюючи полімер певною визначеною дозою радіації, можливо отримати як коригування його молекулярної маси, так і характеристичної в'язкості.

Отже, для прикладу:

- Коли необхідно використати PLGA полімер з молекулярною масою між 30 та 46 кДа і значенням характеристичної в'язкості у діапазоні 0,25-0,31 дл/г, а наявний полімер має початкову молекулярну масу в середньому 56 кДа, нами було визначено, що для зниження його молекулярної маси до вищезгаданого діапазону 30-46 кДа необхідна доза радіації у 25 кГр.

- Коли необхідно використати PLGA полімер з молекулярною масою між 30 та 40 кДа, бажано між 30 і 36 кДа, і значенням характеристичної в'язкості у діапазоні 0,25-0,31 дл/г, бажано 0,26-0,29 дл/г, а наявний полімер має початкову молекулярну масу в середньому 50 кДа, нами було визначено, що для зниження його молекулярної маси до вищезгаданого діапазону 30-40 кДа, і переважно 36-40 кДа, необхідна доза радіації у 25 кГр.

- Коли необхідно використати PLGA полімер з молекулярною масою між 30 та 40 кДа і значенням характеристичної в'язкості у діапазоні 0,25-0,31 дл/г, а наявний полімер має початкову молекулярну масу в середньому 38 кДа, нами було визначено, що немає необхідності використовувати будь-яку дозу радіації.

- Коли необхідно використати PLGA полімер з молекулярною масою між 30 та 36 кДа і значенням характеристичної в'язкості у діапазоні 0,25-0,31 дл/г, бажано 0,26-0,29 дл/г, а наявний полімер має початкову молекулярну масу в середньому 38 кДа, нами було визначено, що для зниження його молекулярної маси до вищезгаданого діапазону 30-36 кДа необхідна доза радіації у 16 кГр.

- Коли необхідно використати PLGA полімер з молекулярною масою між 30 та 36 кДа і значенням характеристичної в'язкості у діапазоні 0,25-0,31 дл/г, бажано 0,26-0,29 дл/г, а наявний полімер має початкову молекулярну масу в середньому 31 кДа, нами було визначено, що немає необхідності використовувати будь-яку дозу радіації.

- Коли необхідно використати PLGA полімер з молекулярною масою між 30 та 46 кДа і значенням характеристичної в'язкості у діапазоні 0,25-0,31 дл/г, бажано 0,26-0,29 дл/г, а

наявний полімер має початкову молекулярну масу в середньому 63 кДа, нами було визначено, що для зниження його молекулярної маси до вищезгаданого діапазону 30-46 кДа, переважно 30-36 кДа, необхідна доза радіації у 30 кГр.

У цих експериментальних випробуваннях температура для полімеру під час опромінення становила приблизно 8 °С. Однак можливе використання інших температур, зокрема, нижче 35 °С, або нижче 25 °С, хоча при цьому взаємозв'язок між дозою радіації і отриманою молекулярною масою може змінюватися.

Вказана процедура особливо підходить для виробництва композицій, описаних у даному винаході. Крім того, наповнення шприца щільним полімером становить серйозну проблему при виробництві ін'єкційних композицій. Полімер, який виготовляється як нестерильний продукт, потребує стерилізації для отримання композиції, яку можна вводити людині. Вірогідно, найкращим вирішенням цієї технічної проблеми може бути стерилізація полімеру за допомогою гамма- або бета-опромінення. Опромінення становить складну проблему при роботі з біорозкладаними полімерами, оскільки опромінення може розщеплювати ланцюги до більш коротких фрагментів. Керування молекулярною масою полімеру є критичним параметром для контролю кінцевих характеристик продукту після процесу стерилізації.

Як вказано вище, зниження розміру ланцюгу за допомогою опромінення може бути математично модельовано і контрольовано з метою передбачення кінцевої молекулярної маси полімеру, що використовується як сировина і має молекулярну масу вище, ніж необхідно. Таким чином, якщо визначено пакувальну вагу полімеру для наповнення контейнеру (наприклад, пакувальна вага полімеру в шприці) та біологічного навантаження, присутнього у полімері як сировинному матеріалі, обирається необхідна для стерилізації полімеру доза опромінення для заданої пакувальної ваги (як визначено нормами ISO 11137). Після цього можна використати математичну модель, яка описує втрату молекулярної маси для певного полімеру залежно від дози опромінення, для визначення початкової молекулярної маси полімеру, що використовується як сировина, для отримання, після процесу опромінення, полімеру з бажаною кінцевою молекулярною масою для лікарської форми. Оскільки доступність полімеру з конкретною молекулярною масою може бути дещо обмеженою, можливо, за альтернативу, обрати доступний полімер з молекулярною масою, вищою за ту, яка потрібна відповідно до визначеної дози опромінення, і скоригувати дозу опромінення у бік більших значень для отримання стерильного полімеру з необхідною молекулярною масою.

Концентрація полімерного компоненту у композиціях, відповідно до винаходу, знаходиться у діапазоні 24-50 % (вираженому як відсоток ваги полімеру до загальної ваги композиції), і, більш бажано, 25-27 %.

У даному винаході, при визначенні специфікації, термін "внутрішня" або "характеристична" в'язкість ( $\eta_{inh}$ ) полімеру визначається як відношення натурального логарифму відносної в'язкості  $\eta_r$  до масової концентрації полімеру  $c$ , тобто:

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

а відносна в'язкість ( $\eta_r$ ) є відношенням в'язкості розчину  $\eta$  до в'язкості розчинника  $\eta_s$ , тобто:

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

Якщо не встановлено інше, всюди у даній специфікації слід розуміти значення характеристичної в'язкості та молекулярної маси у тому значенні, як вони вимірюються у прикладі 1. Значення характеристичної в'язкості у даній специфікації, відповідно до загальноприйнятого у галузі, є непрямым показником молекулярної маси полімеру. В цьому розумінні, зменшення характеристичної в'язкості полімеру, визначене для певної концентрації і заданого розчинника, з однаковим мономерним складом і термінальними кінцевими групами, є показником зменшення молекулярної маси полімеру (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974)).

Мають переваги такі розчинники, які є нетоксичними, біосумісними і підходять для парентерального введення. Розчинники, для яких припускається можлива токсичність, не повинні використовуватися для ін'єкцій будь-яких матеріалів у живі організми. Більші переваги мають певні розчинники, які є біосумісними і не спричиняють жодних важких подразнень тканин або некрозів у місці ін'єкції. Таким чином, розчинники повинні мати, переважно, клас II або III, або, що більш прийнятно, клас III відповідно до керівних настанов ICH. Для формування імплантату in-situ, розчинник повинен, переважно, швидко дифундувати з полімерного розчину у навколишні тканини, при попаданні у фізіологічні рідини. Таким чином, як розчинник переваги має DMSO.

Лікарський препарат - це, переважно, респеридон та/або паліперидон, та усі їхні фармацевтично прийнятні солі або комбінації. Бажано, щоб цей препарат суспендувався, принаймні частково, у розчиннику. Розчинність препарату в розчиннику повинна становити не

більше 90 мг/мл, краще не більше 65 мг/мл, і ще краще - не більше 10 мг/мл. Перевагою такої низької розчинності є те, що початковий сплеск концентрації препарату, під час дифузії розчинника до зовнішнього водного середовища, значно зменшується. Крім того, у кінцевих композиціях, відповідно до винаходу, препарат знаходиться переважно у концентраціях між 4 та 16 мас. %, виражених як відсоток препарату по відношенню до загальної маси композиції. Більш бажано, щоб вміст препарату знаходився в діапазоні між 7 і 15 %, і найбільш бажано - близько 13 % по відношенню до загальної маси композиції.

Вираз "близько 50:50", використаний у цьому описі, стосується співвідношення мономерів-залишків лактату та гліколату в біосумісному кополімері, утвореного з молочної та гліколевої кислот. В контексті винаходу він застосовується до показника співвідношення мономерів, виміряного зі стандартною технічною похибкою  $\pm 10\%$ .

Одним з факторів, що має вплив на початкове вивільнення композиції у даному винаході, є в'язкість полімерного розчину. "Полімерний розчин", який визначається як комбінація полімеру і розчинника, у якому він розчинений, має переважну в'язкість у діапазоні 1,5-2,1 Па с, більш переважно між 1,6-1,9 Па с, і ще більш переважно між 1,7-1,8 Па с  $\pm 10\%$ .

Другим фактором, що має вплив на контроль початкового вивільнення композицій винаходу, є молекулярна маса біосумісного кополімеру, яка повинна знаходитися між 30 і 46, а більш переважно між 30 і 45 кДа. Належний баланс у цій композиції між розчинністю препарату в розчиннику та молекулярною масою полімеру в імплантаті (яка обумовлює процес осадження полімеру та кінцеві структурні властивості імплантату) дозволяє композиції після внутрішньом'язової ін'єкції вивільняти ризперидон шляхом дифузії в фазу розчинника в обмеженій кількості. Одразу після введення композиції у внутрішньом'язову тканину, DMSO швидко розчиняється в навколишньому водному середовищі. Відносно збільшення концентрації полімеру в DMSO вище значення розчинності полімеру в цьому розчиннику призводить до утворення преципітату полімеру, який утримує в собі не розчинений у розчиннику ризперидон. Молекулярна маса полімеру має величезний вплив на цьому критичному етапі, оскільки надто низькомолекулярні ланцюги характеризуються довшим часом осадження порівняно з ланцюгами, молекулярна маса яких лежить у відповідних межах. Така затримка осадження призводить до посилення взаємодії препарату з навколишніми рідинами, у які він вивільнюється.

Таким чином, низька молекулярна маса ланцюгів може спричинити надмірне вивільнення ризперидону після ін'єкції та потенційне досягнення токсичної концентрації препарату в плазмі в перші дні після введення. Молекулярна маса полімеру також може впливати на вивільнення препарату із введенного внутрішньом'язово імплантату після дифузії розчинника та осадження полімеру. Молекулярна маса в указаному діапазоні не здатна підтримувати відповідну швидкість вивільнення ризперидону шляхом дифузії.

Крім того, більш високомолекулярні ланцюги потребують довшого часу для гідролізу у внутрішньом'язовій тканині, внаслідок якого утворюються розчинні фракції та вивільнюється препарат, затриманий у полімерній матриці. Надмірний залишковий вміст препарату, що буде вивільнено, може спричинити одержання небажано високої концентрації активної речовини в плазмі або такої концентрації в плазмі через 30 днів після введення, яка може певним чином взаємодіяти з наступною дозою, оскільки дана лікарська форма призначена для багаторазового введення людині з інтервалами у 4 тижні або 30 днів.

Важливим аспектом цього винаходу є композиція-депо для внутрішньом'язових ін'єкцій, яка здатна формувати *in situ* твердий імплантат в організмі та складається з препарату, яким є ризперидон та/або паліперидон або будь-які їхні фармацевтично прийнятні солі у будь-якій комбінації, біосумісного кополімеру на основі молочної і гліколевої кислот із співвідношенням мономерних форм молочної та гліколевої кислот в діапазоні від 45:55 до 55:45 (найкраще близько 50:50), а також розчинника DMSO, яка починає діяти негайно і характеризується постійним вивільненням препарату протягом щонайменше 4 тижнів, і має фармакокінетичний профіль *in vivo*, що дозволяє вводити її кожні 4 тижні і навіть довші періоди часу, а також відрізняється тим, що біосумісний кополімер має молекулярну масу від 30 до 46 кДа, найкраще між 30 і 36 кДа, і має характеристичну в'язкість у діапазоні 0,25-0,31, і найкраще 0,26-0,29 дЛ/г  $\pm 10\%$ .

У переважному способі реалізації винаходу, біосумісний кополімер опромінюють гамма- або бета-радіацією у діапазоні доз 15-30 кГр та за температури вище  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , але нижче  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , краще нижче за  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ще краще нижче за  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , і найкраще за температури приблизно  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , для коригування значень молекулярної маси та в'язкості.

У переважному способі реалізації винаходу вказана композиція має наступний розподіл частинок препарату за розміром:

- менше 10 % частинок, менших за 10 мікронів;
- менше 10 % частинок, більших за 225 мікронів;
- значення  $d_{0,5}$  в діапазоні 40-130 мікронів.

Якщо не вказано інше, розподіл частинок за розміром був визначений за методом розсіювання світла з використанням лазерного дифрактора у вологому режимі. Відомо, що результати визначення розподілу частинок за розміром можуть змінюватися залежно від обробки матеріалу, наприклад, з використанням поверхнево активних речовин у високій концентрації та/або енергії сильних взаємодій (вихровий рух, ультразвук і т. д.). Якщо не згадується інше, препарат не підлягає обробці, і зразки утворюються шляхом прямого додавання в резервуар за помірного перемішування (2000-3500 об./хв.). Методика, використана в даному винаході для визначення розподілу частинок препарату за розміром, найбільш достовірно відтворює поведінку порошку препарату в ін'єкційній лікарській формі, що описується в цьому документі, порівняно з іншими методами, які передбачають дію на зразок енергії сильних взаємодій та/або використання поверхнево активних речовин у високій концентрації для приготування зразків з метою досягнення високого ступеня дезагрегації порошку, неможливого за умов ресуспендування лікарського засобу вручну.

При цьому відношення препарат/(полімер+препарат) становить приблизно 33 %, і вміст препарату становить приблизно 13 % мас./мас. у загальній композиції і в'язкість розчину, утвореного полімером і DMSO у діапазоні 1,5-2,1, краще 1,7-1,8 Па с  $\pm 10$  %.

Відповідно до іншої реалізації, біосумісний кополімер у даному винаході опромінюють гамма- або бета-радіацією, краще у діапазоні доз 10-30 кГр, ще краще у діапазоні 15-30 кГр, і найкраще між 16 і 25 кГр  $\pm 10$  %.

Відповідно до іншої реалізації, композиція є стерильною та придатною для лікування шизофренії та біполярних розладів в організмі людини.

Відповідно до ще однієї реалізації, винахід пропонується у вигляді фармацевтичного набору, придатного для формування в організмі *in situ* біорозкладаного імплантату, що містить заявлену композицію, до складу якого входить перший контейнер з препаратом і біорозкладаним полімером і другий, окремий контейнер з розчинником. Бажано, щоб щонайменше один із цих двох контейнерів був шприцом, флаконом, пристроєм чи картриджем, одноразового чи багаторазового використання; найбільш бажано, щоб обидва контейнери були одноразовими шприцами. Цей аспект винаходу передбачає створення набору, що складається з першого контейнера, яким бажано є шприц, флакон, пристрій або картридж, одноразового чи багаторазового використання, що містить полімер у твердій формі, наприклад, PLGA (кополімер молочної та гліколевої кислот), і препарат у відповідній кількості, і другого контейнера, бажано також шприца, флакона, пристрою чи картриджа, одноразового чи багаторазового використання, що містить розчинник, який змішується з водою. За необхідності вміст обох контейнерів об'єднують, наприклад, через з'єднувач, або за допомогою шприців з ніпельно-муфтовими фланцями, і змішують один з одним для утворення композиції відповідно до винаходу, наприклад, прямим і зворотним рухом 25 поршнів у шприцах. Ілюстрація до переважного способу реалізації наведена на Фіг. 9 (шприци з'єднані через перехідний пристрій) та на Фіг. 10 (шприци об'єднані через пряме різьбове з'єднання).

Відповідно до іншого аспекту, у винаході запропоновано метод виготовлення заявленої композиції, який складається з етапу одержання біосумісного кополімеру з полімерною молекулярною масою вищою, ніж необхідно для утворення внутрішньом'язової композиції-депо, з наступним зниженням його молекулярної маси до значень між 30 і 46 кДа за допомогою його опромінення гамма- або бета-радіацією у діапазоні доз 15-30 кГр.

У переважному способі реалізації винаходу, якщо біосумісний полімер має початкову молекулярну масу близько 56 кДа, його опромінюють дозою радіації приблизно 25 кГр з метою зменшення його молекулярної маси до значень між 30 та 46 кДа  $10 \pm 10$  %.

У переважному способі реалізації винаходу, якщо біосумісний полімер має початкову молекулярну масу близько 50 кДа, його опромінюють дозою приблизно 25 кГр з метою зменшення його молекулярної маси до значень між 30 і 40, переважно між 30 і 36 кДа  $\pm 10$  %.

У іншому способі реалізації, якщо біосумісний полімер має початкову молекулярну масу близько 38 кДа, його опромінюють дозою приблизно 16 кГр з метою зменшення його молекулярної маси до значень між 30 і 36 кДа.

У ще одному способі реалізації, якщо біосумісний полімер має початкову молекулярну масу близько 63 кДа, його опромінюють дозою приблизно 30 кГр з метою зменшення його молекулярної маси до значень між 30 і 46 кДа, переважно між 30 і 36 кДа  $\pm 10$  %.



Відповідно до іншого аспекту, даний винахід пропонує режим дозування для введення ін'єкційної внутрішньом'язової композиції-депо пацієнту, який потребує лікування психічного розладу, що полягає в наступному:

а) внутрішньом'язове введення пацієнту першої дози ін'єкційної композиції-депо у розмірі від 37 мг до 150 мг; після чого

б) внутрішньом'язове введення пацієнту наступної дози ін'єкційної композиції-депо у розмірі від 37 мг до 150 мг у період часу між 24 днем і 35 днем, якщо рахувати від дня попереднього введення;

с) повторення етапу б) стільки разів, скільки необхідно.

Рекомендовано, щоб перша доза складала приблизно від 50 мг до 100 мг і вона була еквівалентною іншим наступним дозам.

Рекомендований спосіб реалізації передбачає, що композиція-депо в стані готового лікарського засобу є стерильною. У іншому рекомендованому способі реалізації біосумісний полімер стерилізують перед асептичним процесом наповнення, переважно опроміненням дозою у діапазоні 15-30 кГр, або у інший спосіб, наприклад, за допомогою фільтрації.

У контексті даного винаходу, без обмежень і в зв'язку з наведеними прикладами, всі технічні параметри вважають такими, що мають стандартну технічну похибку вимірів  $\pm 10\%$ .

У контексті даного винаходу, без обмежень і в зв'язку з наведеними прикладами, важливо навести пояснення стосовно можливої необхідності використання стартового режиму з метою прискореного досягнення бажаних рівнів препарату в плазмі до початку 4-тижневого режиму дозування. Цей стартовий режим може бути, окрім іншого, таким, як наведено нижче.

- Перше внутрішньом'язове введення композиції у день 0 у дозі від 25 до 200 мг, після якого друге введення між 5 і 10 днями у дозі в діапазоні від 25 до 200 мг, після якого третє введення між 28 і 35 днями після першого введення, з дозою у діапазоні 25-200 мг, після якого послідовні 4-тижневі дозування композиції.

- Перше внутрішньом'язове введення композиції у день 0 у дозі від 75 до 200 мг, після якого друге введення між 28-35 днями у дозі в діапазоні від 25 до 200 мг, після якого послідовні 4-тижневі дозування композиції.

- Будь-які інші комбінації дозувань та інтервалів, які потрібні для отримання необхідних рівнів препарату в плазмі перед початком введення 1 раз на 4 тижні.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1. Профіль концентрацій діючої речовини в організмі собаки після введення композиції рисперидону, описаної в прикладі 1, собакам породи бігль ( $n=3$ ). Доза дорівнює 2,5 мг/кг. Результати виражені у вигляді залежності концентрації діючої речовини в плазмі (нг/мл) від часу. У таблиці вказана площа під кривою (ППК) залежності концентрації діючої речовини в плазмі від часу. Включені загальна ППК і ППК в залежності від трьох різних часових проміжків. Одиниця вимірювання значень - год.\*нг/мл.

Фіг. 2. Профіль концентрацій діючої речовини в організмі собаки після введення композиції рисперидону, описаної в прикладі 2, двом когортам собак породи бігль ( $n=6$  у кожній когорті). Дози дорівнювали 2,5 і 5 мг/кг. Результати виражені у вигляді залежності концентрації діючої речовини в плазмі (нг/мл) від часу. У таблиці вказана площа під кривою (ППК) залежності концентрації діючої речовини в плазмі від часу. Включені загальна ППК і ППК в залежності від трьох різних часових проміжків. Одиниця вимірювання значень - год.\*нг/мл.

Фіг. 3. Профіль концентрацій діючої речовини в організмі собаки після введення композиції рисперидону, описаної в прикладі 3, собакам породи бігль ( $n=3$ ). Доза дорівнює 2,5 мг/кг. Результати виражені у вигляді залежності концентрації діючої речовини в плазмі (нг/мл) від часу. У таблиці вказана площа під кривою (ППК) залежності концентрації діючої речовини в плазмі від часу. Включені загальна ППК і в залежності від трьох різних часових проміжків. Одиниця вимірювання значень - год.\*нг/мл.

Фіг. 4. Профіль концентрацій діючої речовини в організмі кролика після введення композиції рисперидону, описаної в прикладі 4, білим новозеландським кроликам ( $n=3$ ). Доза дорівнює 5 мг/кг. Результати виражені у вигляді залежності концентрації діючої речовини в плазмі (нг/мл) від часу. У таблиці вказана площа під кривою (ППК) залежності концентрації діючої речовини в плазмі від часу. Включені загальна ППК і ППК в залежності від трьох різних часових проміжків. Одиниця вимірювання значень - год.\*нг/мл.

Фіг. 5. Профіль концентрацій діючої речовини в організмі собаки після введення композиції рисперидону, описаної в прикладі 5, собакам породи бігль ( $n=3$ ). Доза дорівнює 2,5 мг/кг. Результати виражені у вигляді залежності концентрації діючої речовини в плазмі (нг/мл) від часу. У таблиці вказана площа під кривою (ППК) залежності концентрації діючої речовини в

плазмі від часу. Включені загальна ППК і ППК в залежності від трьох різних часових проміжків. Одиниця вимірювання значень - год.\*нг/мл.

Фіг. 6. Профіль концентрацій діючої речовини в організмі собаки після введення композиції рисперидону, описаної в прикладі 6, собакам породи бігль (n=3). Доза дорівнює 2,0 мг/кг. Результати виражені у вигляді залежності концентрації діючої речовини в плазмі (нг/мл) від часу. У таблиці вказана площа під кривою (ППК) залежності концентрації діючої речовини в плазмі від часу. Включені загальна ППК і ППК в залежності від трьох різних часових проміжків. Одиниця вимірювання значень - год.\*нг/мл.

Фіг. 7. Профіль концентрацій діючої речовини в організмі собаки після введення композиції рисперидону, описаної в прикладі 7, собакам породи бігль (n=3). Доза дорівнює 2,0 мг/кг. Результати виражені у вигляді залежності концентрації діючої речовини в плазмі (нг/мл) від часу. У таблиці вказана площа під кривою (ППК) залежності концентрації діючої речовини в плазмі від часу. Включені загальна ППК і ППК в залежності від трьох різних часових проміжків. Одиниця вимірювання значень - год.\*нг/мл.

Фіг. 8. Профіль концентрацій паліперидону в організмі собаки після введення лікарської форми паліперидону, описаної в прикладі 8, собакам породи бігль (n=3). Доза дорівнює 1,5 мг/кг. Результати виражені у вигляді залежності концентрації паліперидону в плазмі (нг/мл) від часу. У таблиці вказана площа під кривою (ППК) залежності концентрації паліперидону в плазмі від часу. Включені загальна ППК і ППК в залежності від трьох різних часових проміжків. Одиниця вимірювання значень - год.\*нг/мл.

Фіг. 9. Креслення набору, придатного для приготування композицій рисперидону і паліперидону, який складається з двох шприців з ніпелями, поєднаних перехідним пристроєм. Полімер+рисперидон містяться в одному шприці, а DMSO - в другому.

Фіг. 10. Креслення набору, придатного для приготування композицій рисперидону і паліперидону, який складається з шприца з ніпелем, що з'єднаний із шприцом з муфтою. Полімер+рисперидон можуть міститися в одному шприці, а DMSO - в другому. Переважно, шприц з муфтою містить щільні полімер+рисперидон, а шприц з ніпелем заповнений DMSO.

Фіг. 11. Відсоток втрати молекулярної маси в експериментальній установці. Молекулярна маса полімеру може бути змінена шляхом його опромінення визначеною дозою радіації. У таблиці наведені відсотки втрати молекулярної маси полімеру в залежності від дози радіації.

#### ПРИКЛАДИ

Наступні приклади надані задля ілюстрації даного винаходу і не повинні розглядатися як такі, що його обмежують.

У контексті даного винаходу, без обмеження і у зв'язку з наведеними прикладами *in vivo*, термін "початковий сплеск", або початкове вивільнення, означає зростання плазмових концентрацій рисперидону плюс концентрацій 9-ОН-рисперидону, чие зростання всюди у даній специфікації також називають "діючою речовиною", з моменту ін'єкції до третього дня після введення. Аналогічно, за "адекватний профіль плазмових концентрацій" у собак породи бігль вважають такий, який не перевищує 35 % від ППК для діючої речовини (плазмові концентрації рисперидону + 9-ОН рисперидону), які спостерігаються між моментом ін'єкції та 7 доби (включно), між 35 % і 45 % від ППК для діючої речовини, яка спостерігається від 7 доби до 21 доби (включно), і не перевищує 45 % від ППК для діючої речовини, яке спостерігається після 21 доби.

Вказані відсотки відображають адекватний баланс між різними періодами, під час яких рисперидон вивільнюється з імплантату з метою отримання композиції для введення кожні 4 тижні або кожні 30 днів з можливістю забезпечення терапевтичних плазмових концентрацій діючої речовини у людини з моменту першого дня ін'єкції, з можливістю отримання бажаних середніх плазмових концентрацій діючої речовини упродовж періоду між ін'єкціями, а також зі зменшеним відношенням максимальних і мінімальних плазмових концентрацій, які можуть спричинити токсичність або недостатню ефективність. Також у контексті даного винаходу, без обмеження і у зв'язку з наведеними прикладами, прийнятними плазмовими концентраціями діючої речовини під час початкового сплескового вивільнення є такі, що не перевищують 75 нг/мл у собак породи бігль за введеної дози рисперидону 2,5 мг/кг.

Приклад 1. Композиція-депо з Resomer® 503 без опромінення

В даному прикладі було створено наступну композицію.

Шприц з муфтою 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Кополімер молочної та гліколевої кислот (з термінальною N-групою) з 50 % вмістом кожного органічного мономеру та молекулярною масою 32 кДа.	50
	Рисперидон	25
Шприц з ніпелем 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Диметилсульфоксид	117

Розмір частинок рисперидону був визначений за методом розсіювання світла та продемонстрував такий розподіл розміру частинок:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм, і  $d(0,9) = 176,66$  мкм.

Полімер був охарактеризований за його молекулярною масою відповідно до наступної методики.

Обладнання

Гель-проникаючий хроматограф з потрібним детектором (лазерна дифракція, віскозиметрія, індекс рефракції)

- Viscotek® GPCmax VE 2001 GPC з МОДУЛЕМ РОЗЧИННИК/ЗРАЗОК

- Viscotek® TDA 305 з ПОТРІБНОЮ МАТРИЦЕЮ ДЕТЕКТОРА.

Реактиви

Тетрагідрофуран (THF) класу GPC (гель-проникаюча хроматографія), стабілізований бутилгідрокситолуолом (BHT) в кількості 250 ppm.

Полістирольний стандарт з вузьким молекулярно-масовим розподілом (переважно з молекулярною масою 90 або 99 кДа).

Приготування зразків

- 1-2 мг/мл - стандартний зразок

- 10 мг/мл - досліджуваний зразок: по 3 зразки для кожного досліджуваного полімеру.

Попередня обробка

Підготовлюють і стабілізують колонку та детектори за допомогою мобільної фази (THF) до досягнення робочої швидкості потоку 1 мл/хв., та очищають віскозиметр і детектори рефракції, перевіряючи в кінці, щоб усі сигнали були стабільними і адекватними.

Умови проведення хроматографії

- Колонка: 2 послідовні колонки i-MBMMW-3078 (CLM1012, Viscotek)

- Колонка затримки: середня затримка (CLM9002, Viscotek)

- Температура колонки: 30 °C

- Швидкість потоку 1 мл/хв.

- Об'єм проби, що вводиться: 100 мкл

- Час роботи: 35 хвилин

Елюент: стабілізований THF, попередньо нагрітий до 30 °C при перемішуванні зі швидкістю 100 об./хв.

Верифікація системи

Вводять 100 мкл елюенту і перевіряють відсутність відгуку сигналів, пов'язаних з визначенням молекулярної маси.

Вводять 100 мкл полістирольного стандарту з вузьким молекулярно-масовим розподілом і перевіряють адекватність вимірів. Повторюють не менше двох разів.

Критерії прийнятності:  $\pm 5$  % від номінальної молекулярної маси і  $\pm 3$  % від характеристичної в'язкості, заявлених у сертифікаті стандарту виробника.

Калібрування

Не потрібно, якщо система успішно пройшла верифікацію і попередні хроматографічні умови не змінювалися.

У випадку, якщо калібрування необхідне:

Вводять 100 мкл полістирольного стандарту з вузьким молекулярно-масовим розподілом не менше, ніж два рази.

Використовують дані першого зразку для потрібного калібрування і створення нових мультidetекторів - гомополімерний метод.

В цей метод слід включити всі дані, потрібні для внутрішнього калібрування, такі як стандартні значення молекулярної маси, характеристичної в'язкості,  $dn/dc$ ,  $25 dA/dc$  та індексу рефракції розчинника.

Після калібрування системи відповідно до потреб обладнання зберігають новий метод.

- За допомогою нового методу перевіряють адекватність вимірювання для другого введення стандарту.

#### Процедура

Ввести 100 мкл досліджуваного зразка в трьох повторностях.

Молекулярна маса полімеру, визначена відповідно до вказаного методу, становила 32 кДа. Визначена за схожим методом характеристична в'язкість полімеру становила 0,27 дл/г. Важливо зазначити, що значення характеристичної в'язкості відповідають одержаним за описаною методикою, зокрема у відношенні температурних умов і використовуваного елюента. Будь-яка зміна умов вимірювання означає одержання інших значень, які прямо залежать від них.

Лікарська форма рисперидону для імплантату була утворена шляхом з'єднання шприців із ніпелем і муфтою, після чого прямим і зворотним рухом поршнів полімер був повністю розчинений з утворенням гомогенної суспензії рисперидону в розчині полімеру.

Концентрація препарату в плазмі крові собаки породи бігль *in vivo* після внутрішньом'язової ін'єкції

Композиція рисперидону, вказана в цьому прикладі, була введена внутрішньом'язово собакам породи бігль середньою масою 10 кг. Введена кількість відповідає дозі 25 мг рисперидону, і композиція вводилася внутрішньом'язово в ліву задню лапу тварини за допомогою шприца з голкою калібру 20G. Загальна кількість собак дорівнювала 3. Після ін'єкції вимірювалася концентрація препарату в плазмі у 0, 4 год., 1 д., 2 д., 3 д., 5 д., 7 д., 10 д., 15 д., 17 д., 21 д., 24 д., 28 д., 30 д., 35 д., 37 д., і 42 д.

Кінетику плазматичних концентрацій відповідно до діючої речовини рисперидону визначали, вимірюючи концентрацію як рисперидону, так і його активного метаболіту, 9-ОН-рисперидону, у зразках плазми. Профілі плазматичних концентрацій діючої речовини рисперидону та значення розрахованих ППК наведені на Фіг. 1. Результати виражені у вигляді зростання концентрацій рисперидону плюс 9-ОН-рисперидону (нг/мл) як функції від часу, оскільки терапевтичний ефект 9-ОН-рисперидону в значній мірі подібний до ефекту рисперидону.

На цій фігурі можна побачити, що ін'єкція собакам породи бігль композиції в кількості, еквівалентній 25 мг рисперидону, призводила до дуже надійно регульованого початкового сплеску вивільнення, після якого слідувало повільне стає зниження зі збереженням рівня препарату в плазмі з 1 дня й надалі.

Профіль концентрацій діючої речовини у плазмі, як пояснювалося раніше, можна вважати адекватним, оскільки він пов'язаний із дуже низьким ризиком досягнення токсичного рівня препарату в плазмі одразу після ін'єкції. Належний баланс у цій композиції між розчинністю препарату в розчиннику та молекулярною масою полімеру в імплантаті (яка обумовлює процес осадження полімеру та кінцеві структурні властивості імплантату) дозволяє композиції після внутрішньом'язової ін'єкції вивільняти рисперидон шляхом дифузії в фазу розчинника в обмеженій кількості.

Одразу після введення композиції у внутрішньом'язову тканину, DMSO швидко розчиняється в навколишньому водному середовищі. Відносне збільшення концентрації полімеру в DMSO вище значення розчинності полімеру в цьому розчиннику призводить до утворення преципітату полімеру, який утримує в собі не розчинений у розчиннику рисперидон. Молекулярна маса полімеру має величезний вплив на цьому критичному етапі, оскільки надто низькомолекулярні ланцюги характеризуються довшим часом осадження порівняно з ланцюгами, молекулярна маса яких лежить у відповідних межах. Така затримка осадження призводить до посилення взаємодії препарату з навколишніми рідинами, у які він вивільнюється. Таким чином, низька молекулярна маса ланцюгів може спричинити надмірне вивільнення рисперидону після ін'єкції та потенційне досягнення токсичної концентрації препарату в плазмі в перші дні після введення. Молекулярна маса полімеру також може впливати на вивільнення препарату із введеного внутрішньом'язово імплантату після дифузії розчинника та осадження полімеру.

Молекулярна маса в указаному діапазоні не здатна підтримувати відповідну швидкість вивільнення рисперидону шляхом дифузії. Крім того, більш високомолекулярні ланцюги потребують довшого часу для гідролізу у внутрішньом'язовій тканині, внаслідок якого утворюються розчинні фракції та вивільнюється препарат, затриманий у полімерній матриці. Надмірний залишковий вміст препарату, що буде вивільнено, може спричинити одержання небажано високої концентрації активної речовини в плазмі або такої концентрації в плазмі через 30 днів після введення, яка може певним чином взаємодіяти з наступною дозою, оскільки дана лікарська форма призначена для багаторазового введення людині з інтервалами у 4 тижні або 30 днів.

Фіг. 1 підтверджує здатність полімеру з молекулярною масою в діапазоні 30-36 кДа (32 кДа) забезпечувати бажаний профіль концентрацій у плазмі *in vivo*.

	ППК загальна (год*нг/мл)	ППК <sub>0-7</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>7-21</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>21-остання</sub> (год*нг/мл)
Доза 2,5 мг/кг	20259,70	7039,78	8657,52	4562,40

#### 5 Приклад 2. Композиція-депо з Resomer® 504, опроміненим дозою 16 кГр

Даний приклад демонструє, яким чином можливо регулювати молекулярну масу полімеру з метою отримання лікарської форми, що має бажані властивості *in vivo*.

10 Наповнення шприца щільним полімером становить серйозну проблему при виробництві ін'єкційних композицій. Полімер, який виготовляється як нестерильний продукт, потребує стерилізації для отримання композиції, яку можна вводити людині. Вірогідно, найкращим вирішенням цієї технічної проблеми може бути стерилізація полімеру за допомогою гамма- або бета-опромінення. Опромінення становить складну проблему при роботі з біорозкладаними полімерами, оскільки опромінення може розщеплювати ланцюги до більш коротких фрагментів. Керування молекулярною масою полімеру є критичним параметром для контролю кінцевих характеристик продукту після процесу стерилізації.

15 Однак, зниження розміру ланцюгу за допомогою опромінення може бути математично модельовано і регульовано з метою передбачення кінцевої молекулярної маси полімеру, що використовується як сировина і має молекулярну масу вище, ніж необхідно. Таким чином, якщо визначено пакувальну вагу полімеру для наповнення контейнеру (наприклад, пакувальна вага полімеру в шприці) та біологічного навантаження, присутнього у полімері як сировинному матеріалі, обирається необхідна для стерилізації полімеру доза опромінення для заданої пакувальної ваги (як визначено нормами ISO 11137).

20 Після цього можна використати математичну модель, яка описує втрату молекулярної маси для певного полімеру залежно від дози опромінення, для визначення початкової молекулярної маси полімеру, що використовується як сировина, для отримання, після процесу опромінення, полімеру з бажаною кінцевою молекулярною масою для лікарської форми.

25 Оскільки доступність полімеру з конкретною молекулярною масою може бути дещо обмеженою, можливо, за альтернативу, обрати доступний полімер з молекулярною масою, вищою за ту, яка потрібна відповідно до визначеної дози опромінення, і скоригувати дозу опромінення у бік більших значень для отримання стерильного полімеру з необхідною молекулярною масою. У зразку кополімер молочної та гліколевої кислот з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів і молекулярною масою 38 кДа був стерилізований бета-випромінюванням дозою 16 кГр за контрольованої температури та вологості. Молекулярна маса одержаного в результаті полімеру була визначена за методом, описаним у прикладі 1.

35 Молекулярна маса після опромінення становила 31 кДа.

Шприц з муфтою 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Кополімер молочної та гліколевої кислот (з блокованою N-кінцевою групою) з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів та молекулярною масою 38 кДа був опромінений у нефасованому стані бета-випромінюванням дозою 16 кГр, внаслідок чого його молекулярна маса була доведена до 31 кДа.	50
	Рисперидон	25
Шприц з ніпелем 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Диметилсульфоксид	117

40 Розмір частинок рисперидону був визначений за методом розсіювання світла та продемонстрував такий розподіл розміру частинок:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм, і  $d(0,9) = 176,66$  мкм.

Характеристична в'язкість опроміненого полімеру, обчислена за методом, викладеним у прикладі 1, становила 0,27 дл/г.

Лікарська форма респеридону для імплантату була утворена шляхом з'єднання шприців із ніпелем і муфтою, після чого прямим і зворотним рухом поршнів полімер був повністю розчинений з утворенням гомогенної суспензії респеридону в розчині полімеру.

Концентрація препарату в плазмі крові собаки породи бігль *in vivo* після внутрішньом'язової ін'єкції

Композиція респеридону, вказана в цьому прикладі, була введена внутрішньом'язово собакам породи бігль середньою масою 10 кг. Досліджували 2 когорти за 2 різних доз: 2,5 мг/кг і 5,0 мг/кг. Композиція вводилася внутрішньом'язово в ліву задню лапу тварини за допомогою шприца з голкою калібру 20G. Загальна кількість собак у кожній когорті дорівнювала 6. Після ін'єкції вимірювалася концентрація препарату в плазмі у 0, 4 год., 1 д., 2 д., 3 д., 5 д., 7 д., 10 д., 14 д., 17 д., 21 д., 24 д., 28 д., 30 д., 32 д., 35 д., 38 д., 42 д., 45 д., 49 д. і 52 д.

Кінетику плазматичних концентрацій відповідно до діючої речовини респеридону визначали, вимірюючи концентрацію як респеридону, так і його активного метаболіту, 9-ОН-респеридону, у зразках плазми. Профілі плазматичних концентрацій діючої речовини респеридону та значення розрахованих ППК наведені на Фіг. 2. Результати виражені у вигляді зростання концентрацій респеридону плюс 9-ОН-5 респеридону (нг/мл) як функції від часу, оскільки терапевтичний ефект 9-ОН-респеридону в значній мірі подібний до ефекту респеридону. На цій фігурі можна побачити, що ін'єкції собакам породи бігль композиції в кількостях, еквівалентних 2,5 мг/кг і 5,0 мг/кг респеридону, призводила до дуже надійно регульованого початкового сплеску вивільнення, після якого слідувало повільне стає зниження зі збереженням рівня препарату в плазмі з 1 дня й надалі.

Фігура 2 демонструє, що полімер з вищою молекулярною масою може бути доведений до потрібної молекулярної маси і підтримувати параметри вивільнення, аналогічно полімеру без опромінення, з початковою молекулярною масою у діапазоні 30-36 кДа, незважаючи на можливість змін термінальних кінцевих груп унаслідок опромінення. Профіль концентрацій діючої речовини у плазмі, як пояснювалося раніше, можна також вважати адекватним, оскільки він пов'язаний із дуже низьким ризиком досягнення токсичного рівня препарату в плазмі одразу після ін'єкції.

	ППК загальна (год*нг/мл)	ППК <sub>0-7</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>7-21</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>21-остання</sub> (год*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

Приклад 3. Композиція-депо з Resomer® 504, опроміненим дозою 25 кГр

Даний приклад є іншою демонстрацією можливості регуляції молекулярної маси полімеру з метою отримання стерильної лікарської форми, що має бажані властивості *in vivo*.

Кополімер молочної та гліколевої кислот з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів і молекулярною масою 50 кДа був стерилізований бета-випромінюванням дозою 25 кГр за контрольованої температури та вологості. Молекулярна маса одержаного в результаті полімеру була визначена за методом, описаним у прикладі 1. Молекулярна маса після опромінення становила 35 кДа.

Шприц з муфтою 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Кополімер молочної та гліколевої кислот (з блокованою N-кінцевою групою) з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів та молекулярною масою 50 кДа був опромінений у нефасованому стані бета-випромінюванням дозою 25 кГр, внаслідок чого його молекулярна маса була доведена до 35 кДа.	50
	Респеридон	25
Шприц з ніпелем 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Диметилсульфоксид	117

Розмір частинок рисперидону був визначений за методом розсіювання світла та продемонстрував такий розподіл розміру частинок:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм, і  $d(0,9) = 176,66$  мкм.

Характеристична в'язкість опроміненого полімеру, обчислена за методом, викладеним у прикладі 1, становила 0,28 дл/г.

Лікарська форма рисперидону для імплантату була утворена шляхом з'єднання шприців із ніпелем і муфтою, після чого прямим і зворотним рухом поршнів полімер був повністю розчинений з утворенням гомогенної суспензії рисперидону в розчині полімеру.

Концентрація препарату в плазмі крові собаки породи бігль *in vivo* після внутрішньом'язової ін'єкції

Композиція рисперидону, вказана в цьому прикладі, була введена внутрішньом'язово собакам породи бігль середньою масою 10 кг. Композиція в кількості, еквівалентній дозі 2,5 мг/кг рисперидону, вводилася внутрішньом'язово в ліву задню лапу тварини за допомогою шприца з голкою калібру 20G. Загальна кількість собак становила 3. Після ін'єкції вимірювалася концентрація препарату в плазмі у 0, 4 год., 1 д., 2 д., 3 д., 5 д., 7 д., 10 д., 14 д., 17 д., 21 д., 24 д., 28 д., 30 д., 32 д., 35 д., 38 д., 42 д., 45 д., 49 д. і 52 д.

Кінетику плазматичних концентрацій відповідно до діючої речовини рисперидону визначали, вимірюючи концентрацію як рисперидону, так і його активного метаболіту, 9-ОН-рисперидону, у зразках плазми. Профілі плазматичних концентрацій діючої речовини рисперидону та значення розрахованих ППК наведені на Фіг. 3. Результати виражені у вигляді зростання концентрацій рисперидону плюс 9-ОН-рисперидону (нг/мл) як функції від часу, оскільки терапевтичний ефект 9-ОН-рисперидону в значній мірі подібний до ефекту рисперидону. На фігурі 3 можна побачити, що ін'єкція собакам породи бігль композиції в кількості, еквівалентній 2,5 мг/кг рисперидону, також призводила до дуже надійно регульованого початкового сплеску вивільнення, після якого слідувало повільне стале зниження зі збереженням рівня препарату в плазмі з 1 дня й надалі. Знову, профіль концентрацій діючої речовини у плазмі, як пояснювалося раніше, можна вважати адекватним, оскільки він пов'язаний із дуже низьким ризиком досягнення токсичного рівня препарату в плазмі одразу після ін'єкції.

	ППК загальна (год*нг/мл)	ППК <sub>0-7</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>7-21</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>21-остання</sub> (год*нг/мл)
Доза 2,5 мг/кг	17734,84	5134	6844,08	5756,76

Приклад 4. Композиція-депо з Lakeshore Biomaterials® 5050 DLG 5E, опроміненим дозою 25 кГр.

Даний приклад є іншою демонстрацією можливості регуляції молекулярної маси полімеру з метою отримання стерильної лікарської форми, що має бажані властивості *in vivo*.

Кополімер молочної та гліколевої кислот з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів і молекулярною масою 56 кДа був стерилізований бета-випромінюванням дозою 25 кГр за контрольованої температури та вологості. Молекулярна маса одержаного в результаті полімеру була визначена за методом, описаним у прикладі 1. Молекулярна маса після опромінення становила 45 кДа.

Шприц з муфтою 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Кополімер молочної та гліколевої кислот (з блокованою N-кінцевою групою) з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів та молекулярною масою 56 кДа був опромінений у нефасованому стані бета-випромінюванням дозою 25 кГр, внаслідок чого його молекулярна маса була доведена до 45 кДа.	50
	Рисперидон	25
Шприц з ніпелем 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Диметилсульфоксид	117

Розмір частинок рисперидону був визначений за методом розсіювання світла та продемонстрував такий розподіл розміру частинок:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм, і  $d(0,9) = 176,66$  мкм.

Характеристична в'язкість опроміненого полімеру, обчислена за методом, викладеним у прикладі 1, становила 0,28 дл/г.

Лікарська форма рисперидону для імплантату була утворена шляхом з'єднання шприців із ніпелем і муфтою, після чого прямим і зворотним рухом поршнів полімер був повністю розчинений з утворенням гомогенної суспензії рисперидону в розчині полімеру.

Концентрація препарату в плазмі крові білих новозеландських кроликів *in vivo* після внутрішньом'язової ін'єкції

Композиція рисперидону, вказана в цьому прикладі, була введена внутрішньом'язово білим новозеландським кроликам середньою масою 3 кг. Композиція в кількості, 1 еквівалентній дозі 5 мг/кг рисперидону, вводилася внутрішньом'язово в ліву задню лапу тварини за допомогою шприца з голкою калібру 20G. Загальна кількість кроликів дорівнювала 3.

Після ін'єкції вимірювалася концентрація препарату в плазмі у 0, 4 год., 1 д., 3 д., 5 д., 7 д., 10 д., 14 д., 17 д., 21 д., 24 д., 28 д. і 31 д.

Кінетику плазматичних концентрацій відповідно до діючої речовини рисперидону визначали, вимірюючи концентрацію як рисперидону, так і його активного метаболіту, 9-ОН-рисперидону, у зразках плазми. Профілі плазматичних концентрацій діючої речовини рисперидону та значення розрахованих ППК наведені на Фіг. 4. Результати виражені у вигляді зростання концентрацій рисперидону плюс 9-ОН-20 рисперидону (нг/мл) як функції від часу, оскільки терапевтичний ефект 9-ОН-рисперидону в значній мірі подібний до ефекту рисперидону. На фігурі 4 можна побачити, що ін'єкція білим новозеландським кроликам композиції в кількості, еквівалентній 5 мг/кг, також призводила до дуже надійно регульованого початкового сплеску вивільнення, після якого слідувало повільне стаке зниження зі збереженням рівня препарату в плазмі з 1 дня й надалі. Знову, профіль концентрацій діючої речовини у плазмі, як пояснювалося раніше, можна вважати адекватним, оскільки він пов'язаний із дуже низьким ризиком досягнення токсичного рівня препарату в плазмі одразу після ін'єкції.

В даному прикладі, за умови використання кроликів в якості експериментальної моделі замість собак, такі ж зауваження щодо "адекватного профілю плазматичних концентрацій", як для собак породи бігль, не є прийнятними. Кролики мають вищу температуру тіла, ніж собаки породи бігль, приблизно 40 °C замість 37-38 °C. Модель на кроликах демонструє прискорену деградацію імплантату, і відповідно, прискорений профіль вивільнення рисперидону, порівняно з собаками і людиною, оскільки висока температура тіла спричиняє більш швидку деградацію полімеру. Прискорена деградація полімеру не впливає на першу фазу вивільнення препарату, впродовж якої імплантат ще не деградує, але спричиняє більш швидку другу фазу, під час якої препарат вивільнюється шляхом дифузії та деградації, і це обумовлює, відповідно, більш короткий термін тривалості дії. З цієї причини, за "адекватний профіль плазматичних концентрацій" для новозеландських кроликів вважають такий, який не перевищує 35 % від ППК для діючої речовини (плазматичні концентрації рисперидону + 9-ОН рисперидону), які спостерігаються між моментом ін'єкції та 7 доби (включно), між 35 % і 55 % від ППК для діючої речовини, яка спостерігається від 7 доби до 17 доби (включно), і не перевищує 35 % від ППК для діючої речовини, яке спостерігається після 17 доби.

	ППК загальна	ППК <sub>0-7</sub> дні	ППК <sub>7-21</sub> дні	ППК <sub>21-остання</sub>
	(год*нг/мл)	(год*нг/мл)	(год*нг/мл)	(год*нг/мл)
Доза 5 мг/кг	122924,61	4162,63	6521,64	2240,34

Приклад 5. Композиція-депо з Resomer® 504, опроміненим дозою 25 кГр

У зразку кополімер молочної та гліколевої кислот з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів і молекулярною масою 38 кДа був стерилізований бета-випромінюванням дозою 25 кГр за контрольованої температури та вологості. Молекулярна маса одержаного в результаті полімеру була визначена за методом, описаним у прикладі 1. Молекулярна маса після опромінення становила 28 кДа.



Шприц з муфтою 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Кополімер молочної та гліколевої кислот (з блокованою N-кінцевою групою) з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів та молекулярною масою 38 кДа був опромінений у нефасованому стані бета-випромінюванням дозою 25 кГр, внаслідок чого його молекулярна маса була доведена до 28 кДа.	50
Шприц з ніпелем 2,25 мл	Рисперидон	25
	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Диметилсульфоксид	117

Розмір частинок рисперидону був визначений за методом розсіювання світла та продемонстрував такий розподіл розміру частинок:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм, і  $d(0,9) = 176,66$  мкм.

Характеристична в'язкість опроміненого полімеру, обчислена за методом, викладеним у прикладі 1, становила 0,25 дл/г.

Лікарська форма рисперидону для імплантату була утворена шляхом з'єднання шприців із ніпелем і муфтою, після чого прямим і зворотним рухом поршнів полімер був повністю розчинений з утворенням гомогенної суспензії рисперидону в розчині полімеру.

Концентрація препарату в плазмі крові собаки породи бігль in vivo після внутрішньом'язової ін'єкції

Композиція рисперидону, вказана в цьому прикладі, була введена внутрішньом'язово собакам породи бігль середньою масою 10 кг. Композиція в кількості, еквівалентній дозі 2,5 мг/кг рисперидону, вводилася внутрішньом'язово в ліву задню лапу тварини за допомогою шприца з голкою калібру 20G. Загальна кількість собак у кожній когорті дорівнювала 3. Після ін'єкції вимірювалася концентрація препарату в плазмі у 0, 4 год., 1 д., 2 д., 3 д., 5 д., 7 д., 10 д., 14 д., 17 д., 21 д., 24 д. і 28 д.

Кінетику плазматичних концентрацій відповідно до діючої речовини рисперидону визначали, вимірюючи концентрацію як рисперидону, так і його активного метаболіту, 9-ОН-рисперидону, у зразках плазми. Профілі плазматичних концентрацій діючої речовини рисперидону та значення розрахованих ППК наведені на Фіг. 5. Результати виражені у вигляді зростання концентрацій рисперидону плюс 9-ОН-рисперидону (нг/мл) як функції від часу, оскільки терапевтичний ефект 9-ОН-рисперидону в значній мірі подібний до ефекту рисперидону. Як можна побачити на фігурі 5, введення собакам породи бігль композиції в кількості, еквівалентній 2,5 мг/кг, обумовило профіль концентрації препарату, який відрізняється від раніше випробуваних композицій. Дана фігура демонструє, що вказана композиція забезпечує вищі профілі діючої речовини у плазмі, вірогідно, завдяки меншому впливу, який має полімер на вивільнення препарату, після ін'єкції композиції. Знижена молекулярна маса може також спричиняти посилене поглинання води у часі, що призводить до посиленого вивільнення рисперидону шляхом дифузії, і до скорочення часу, впродовж якого полімер гідролізується до розчинних фракцій меншого розміру. Слід зауважити, що така відмінна поведінка полімеру досягається для полімеру, молекулярна маса якого лише на 3 кДа менша порівняно з прикладом 2.

	ППК загальна	ППК <sub>0-7</sub> дні	ППК <sub>7-21</sub> дні	ППК <sub>21-остання</sub>
	(год*нг/мл)	(год*нг/мл)	(год*нг/мл)	(год*нг/мл)
Доза 2,5 мг/кг	21702,82	10021,78	9662,28	2018,76

Приклад 6. Композиція-депо з Resomer® 503, опроміненим дозою 15 кГр

У зразку кополімер молочної та гліколевої кислот з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів і молекулярною масою 32 кДа був стерилізований бета-випромінюванням дозою 15 кГр за контрольованої температури та вологості. Молекулярна маса одержаного в результаті полімеру була визначена за методом, описаним у прикладі 1. Молекулярна маса після опромінення становила 28,3 кДа.

Шприц з муфтою 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Кополімер молочної та гліколевої кислот (з блокованою N-кінцевою групою) з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів та молекулярною масою 32 кДа був опромінений у нефасованому стані бета-випромінюванням дозою 15 кГр, внаслідок чого його молекулярна маса була доведена до 28,3 кДа.	50
	Рисперидон	25
Шприц з ніпелем 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Диметилсульфоксид	117

Розмір частинок рисперидону був визначений за методом розсіювання світла та продемонстрував такий розподіл розміру частинок:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм,  $d(0,9) = 176,66$  мкм.

Характеристична в'язкість опроміненого полімеру, обчислена за методом, викладеним у прикладі 1, становила 0,25 дл/г.

Лікарська форма рисперидону для імплантату була утворена шляхом з'єднання шприців із ніпелем і муфтою, після чого прямим і зворотним рухом поршнів полімер був повністю розчинений з утворенням гомогенної суспензії рисперидону в розчині полімеру.

Концентрація препарату в плазмі крові собаки породи бігль in vivo після внутрішньом'язової ін'єкції

Композиція рисперидону, вказана в цьому прикладі, була введена внутрішньом'язово собакам породи бігль середньою масою 12,5 кг. Композиція в кількості, еквівалентній дозі 25 мг рисперидону, вводилася внутрішньом'язово в ліву задню лапу тварини за допомогою шприца з голкою калібром 20G. Загальна кількість собак у кожній когорті дорівнювала 3. Після ін'єкції вимірювалася концентрація препарату в плазмі у 0, 4 год., 1 д., 2 д., 3 д., 5 д., 7 д., 10 д., 14 д., 17 д., 21 д., 24 д. і 28 д.

Кінетику плазматичних концентрацій відповідно до діючої речовини рисперидону визначали, вимірюючи концентрацію як рисперидону, так і його активного метаболіту, 9-ОН-рисперидону, у зразках плазми. Профілі плазматичних концентрацій діючої речовини рисперидону та значення розрахованих ППК наведені на Фіг. 6. Результати виражені у вигляді зростання концентрацій рисперидону плюс 9-ОН-рисперидону (нг/мл) як функції від часу, оскільки терапевтичний ефект 9-ОН-рисперидону в значній мірі подібний до ефекту рисперидону. Як можна бачити з цієї фігури, отриманий результат був близьким до такого, що був отриманий у прикладі 5. В даному випадку, зниження молекулярної маси порівняно з початковою становило лише 3,7 кДа, що є меншим за значення, які спостерігалися у прикладах 2, 3 і 4. Важливо відмітити, що, як можна припустити, більш нерегулярні профілі плазматичних концентрацій, отримані у прикладі 5, були переважно спричинені інтенсивним зменшенням молекулярної маси полімеру, що може призводити до зростання гетерогенності розподілу ланцюгів різної довжини. Даний приклад демонструє, яким чином молекули можуть бути пов'язані з певним розподілом молекулярних мас для отримання подібних профілів плазматичних концентрацій.

	ППК загальна (год*нг/мл)	ППК <sub>0-7</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>7-21</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>21-остання</sub> (год*нг/мл)
Доза 2 мг/кг	13245,14	6873,74	5371,44	999,96

Приклад 7. Композиція-депо з Resomer® 504 без опромінення  
У даному прикладі був використаний кополімер молочної та гліколевої кислот з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів і молекулярною масою (відповідно до методу, описаного у прикладі 1 48 кДа.

Шприц з муфтою 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Кополімер молочної та гліколевої кислот (з термінальною N-групою) з 50 % вмістом кожного органічного мономеру та молекулярною масою 48 кДа.	50
	Рисперидон	25
Шприц з ніпелем 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Диметилсульфоксид	117

Розмір частинок рисперидону був визначений за методом розсіювання світла та продемонстрував такий розподіл розміру частинок:  $d(0,1) = 27,49$  мкм,  $d(0,5) = 79,90$  мкм, і  $d(0,9) = 176,66$  мкм.

Характеристична в'язкість опроміненого полімеру, обчислена за методом, викладеним у прикладі 1, становила 0,33 дл/г.

Лікарська форма рисперидону для імплантату була утворена шляхом з'єднання шприців із ніпелем і муфтою, після чого прямим і зворотним рухом поршнів полімер був повністю розчинений з утворенням гомогенної суспензії рисперидону в розчині полімеру.

Концентрація препарату в плазмі крові собаки породи бігль in vivo після внутрішньом'язової ін'єкції

Композиція рисперидону, вказана в цьому прикладі, була введена внутрішньом'язово собакам породи бігль середньою масою 12,5 кг. Композиція в кількості, еквівалентній дозі 25 мг рисперидону, вводилася внутрішньом'язово в ліву задню лапу тварини за допомогою шприца з голкою калібром 20G. Загальна кількість собак у кожній когорті дорівнювала 3. Після ін'єкції вимірювалася концентрація препарату в плазмі у 0, 4 год., 1 д., 2 д., 3 д., 5 д., 7 д., 10 д., 14 д., 17 д., 21 д., 24 д. і 28 д.

Кінетику плазматичних концентрацій відповідно до діючої речовини рисперидону визначали, вимірюючи концентрацію як рисперидону, так і його активного метаболіту, 9-ОН-рисперидону, у зразках плазми. Профілі плазматичних концентрацій діючої речовини рисперидону та значення розрахованих ППК наведені на Фіг. 7. Результати виражені у вигляді зростання концентрацій рисперидону плюс 9-ОН-5 рисперидону (нг/мл) як функції від часу, оскільки терапевтичний ефект 9-ОН-рисперидону в значній мірі подібний до ефекту рисперидону. Дана фігура демонструє ефект використання полімеру з молекулярною масою, яка перевищує значення, прийнятне для даної композиції. Початкові плазматичні концентрації не змінюються у значній мірі, оскільки розчинність рисперидону в DMSO та дифузія DMSO у навколишній рідині є головними факторами, що впливають на вивільнення рисперидону з імплантату. Крім того, можна бачити, що зменшене вивільнення шляхом дифузії спричиняє зниження концентрації діючої речовини у плазмі. Більш висока молекулярна маса ланцюгів полімеру також збільшує час, необхідний для вивільнення рисперидону шляхом гідролізу і утворення розчинних молекул полімеру із меншою молекулярною масою. Це факт відображається у профілі плазматичної концентрації діючої речовини у вигляді затримки максимуму.

	ППК загальна (год*нг/мл)	ППК <sub>0-7</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>7-21</sub> дні (год*нг/мл)	ППК <sub>21-остання</sub> (год*нг/мл)
Доза 2 мг/кг	15601,88	2902,28	2935,32	9764,28

Приклад 8. Композиція-депо з Resomer® 504, опроміненим дозою 25 кГр

Даний приклад демонструє, що вказана концепція також є дійсною для отримання внутрішньом'язової ін'єкційної композиції паліперидону, придатної для введення один раз кожні 4 тижні.

Кополімер молочної та гліколевої кислот з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів і молекулярною масою 50 кДа був стерилізований бета-випромінюванням дозою 25 кГр за контрольованої температури та вологості. Молекулярна маса одержаного в результаті полімеру була визначена за методом, описаним у прикладі 1. Молекулярна маса після опромінення становила 35 кДа.

Шприц з муфтою 2,25 мл	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Кополімер молочної та гліколевої кислот (з блокованою N-кінцевою групою) з 50 % вмістом кожної з двох органічних кислот-мономерів та молекулярною масою 50 кДа був опромінений у нефасованому стані бета-випромінюванням дозою 25 кГр, внаслідок чого його молекулярна маса була доведена до 35 кДа.	50
Шприц з ніпелем 2,25 мл	Паліперидон	25
	Інгредієнт	Кількість (мг)
	Диметилсульфоксид	117

Розмір частинок паліперидону був визначений за методом розсіювання світла та продемонстрував такий розподіл:  $d(0,1) = 17,41$  мкм,  $d(0,5) = 51,61$  мкм,  $d(0,9) = 175,32$  мкм.

5 Характеристична в'язкість опроміненого полімеру, обчислена за методом, викладеним у прикладі 1, становила 0,28 дл/г.

Лікарська форма паліперидону для ін'єкцій була утворена шляхом з'єднання шприців із ніпелем і муфтою, після чого прямим і зворотним рухом поршнів полімер був повністю розчинений з утворенням гомогенної суспензії паліперидону в розчині полімеру.

10 Концентрація препарату в плазмі крові собаки породи бігль *in vivo* після внутрішньом'язової ін'єкції

Композиція паліперидону, вказана в цьому прикладі, була введена внутрішньом'язово собакам породи бігль середньою масою 10 кг. Композиція в кількості, еквівалентній дозі 1,5 мг/кг респеридону, вводилася внутрішньом'язово в ліву задню лапу тварини за допомогою шприца з голкою калібру 20G. Загальна кількість собак у кожній когорті дорівнювала 3. Після ін'єкції вимірювалася концентрація препарату в плазмі у 0, 4 год., 1 д., 2 д., 3 д., 5 д., 7 д., 10 д., 14 д., 15 17 д., 21 д., 24 д., 28 д., 31 д., 35 д., 38 д., 42 д., 45 д., 49 д., 52 д., 56 д., 59 д., 63 д., 70 д., 77 д.

Визначали кінетику плазматичних концентрацій, що відповідали паліперидону, значення розрахованих ППК наведені на фігурі 8. Результати виражені у вигляді залежності концентрації паліперидону в плазмі (нг/мл) від часу. Як можна бачити з цієї фігури, ін'єкція собакам породи бігль композиції в кількості, еквівалентній 1,5 мг/кг, також призводила до дуже надійно регульованого початкового сплеску вивільнення, після якого слідував сталий профіль концентрації паліперидону в плазмі упродовж 59 днів. Відмінності у параметрах вивільнення порівняно з аналогічною композицією респеридону можуть бути пов'язані з різницею в значеннях  $r_K$  для обох препаратів, що може впливати на параметри біорозкладення полімеру *in vivo* та зумовлювати вивільнення цього препарату упродовж довшого періоду часу. Випробувана лікарська форма продемонструвала можливість створення на основі даної композиції лікарської форми, яка може забезпечити пролонговане вивільнення паліперидону впродовж повного місяця, і може вводитися один раз через 4 тижні або навіть довші проміжки часу.

	ППК загальна	ППК <sub>0-7</sub> дні	ППК <sub>7-21</sub> дні	ППК <sub>21-остання</sub>
	(год*нг/мл)	(год*нг/мл)	(год*нг/мл)	(год*нг/мл)
Доза 1,5 мг/кг	8636,94	1160,34	3630,84	3845,76

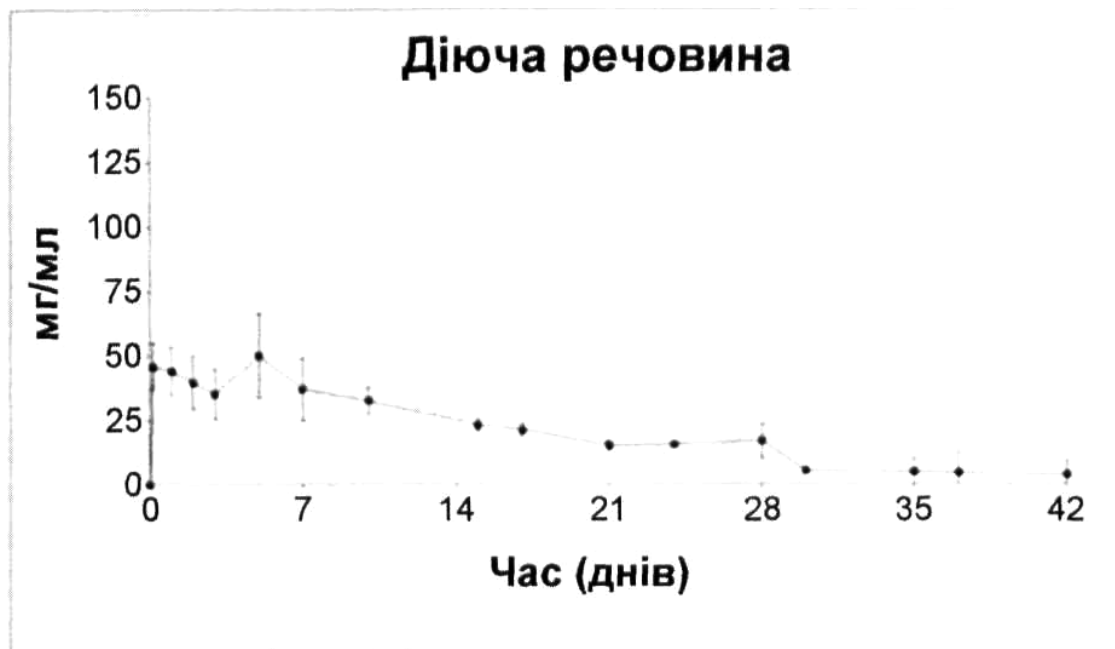
## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

35

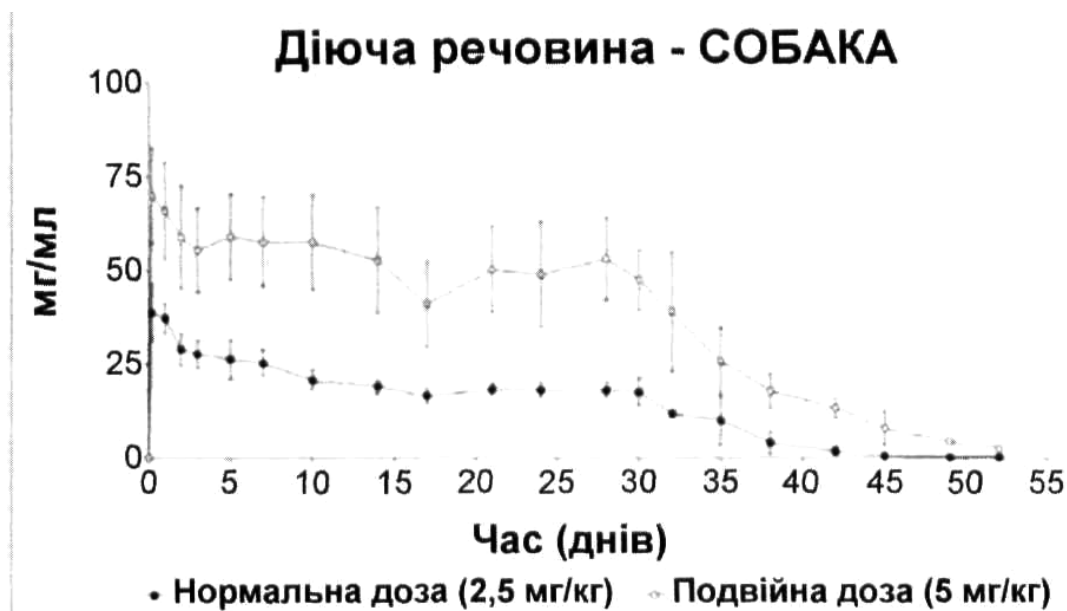
1. Спосіб приготування композиції, придатної для формування твердого імплантата *in situ* в організмі, що включає змішування лікарського засобу, який являє собою респеридон і/або паліперидон або будь-яку їх фармацевтично прийнятну сіль в будь-якій комбінації, біосумісного співполімеру на основі молочної і гліколевої кислоти, що має співвідношення мономерів молочної до гліколевої кислоти 50:50, і диметилсульфоксиду (ДМСО) як розчинника, причому спосіб включає етап надання біосумісного співполімеру, що має вихідну масу полімеру 50 або 63 кДа, з подальшою корекцією його молекулярної маси до значень в діапазоні 30-36 кДа і його характеристичної в'язкості до діапазону 0,26-0,29 дл/г за допомогою його опромінення гамма- або бета-випромінюванням дозами в діапазоні 10-30 кГр при температурі 8 °С.

40

2. Спосіб за п. 1, де біосумісний полімер з вихідною молекулярною масою 50 кДа піддається опроміненню дозою 25 кГр з метою зменшення його молекулярної маси до значень в діапазоні 30-36 кДа.
3. Спосіб за п. 1 або п. 2, де біосумісний полімер з вихідною молекулярною масою 63 кДа піддається опроміненню дозою 30 кГр з метою зменшення його молекулярної маси до значень в діапазоні 30-36 кДа.
- 5

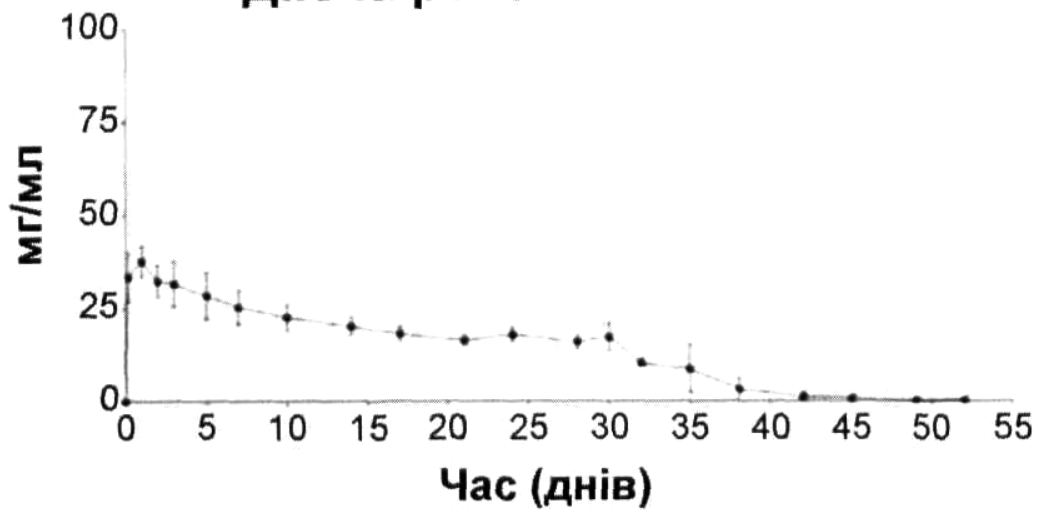


ФІГ. 1



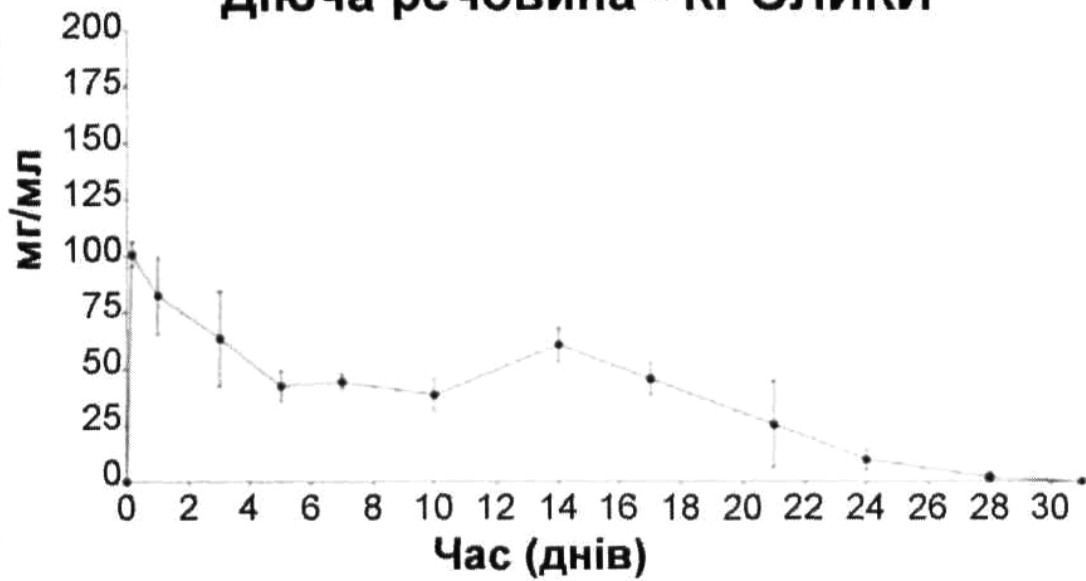
ФІГ. 2

### Діюча речовина - СОБАКА

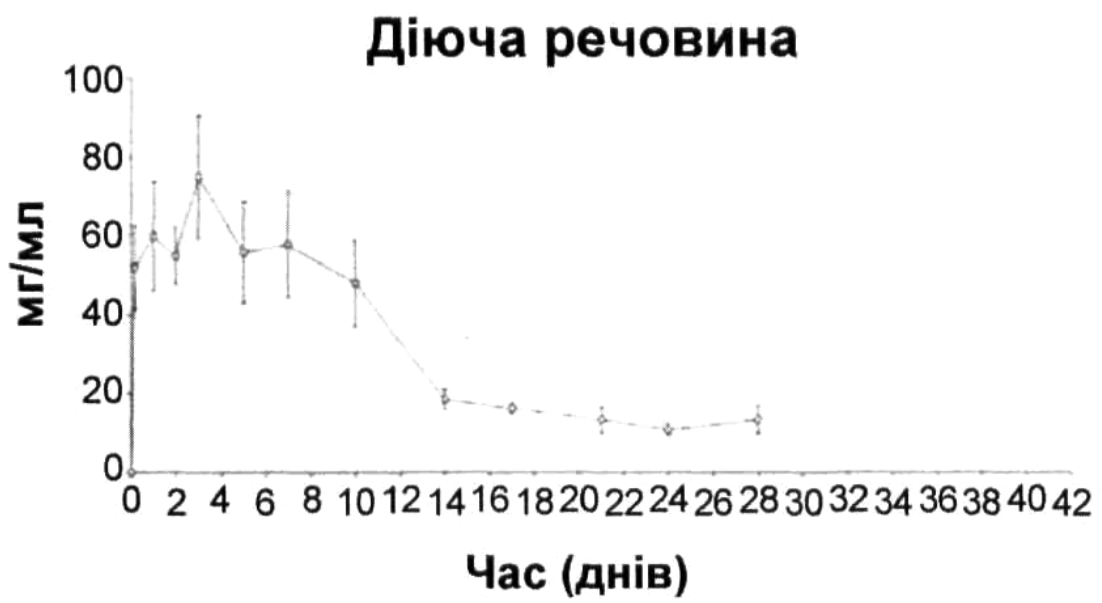


ФІГ. 3

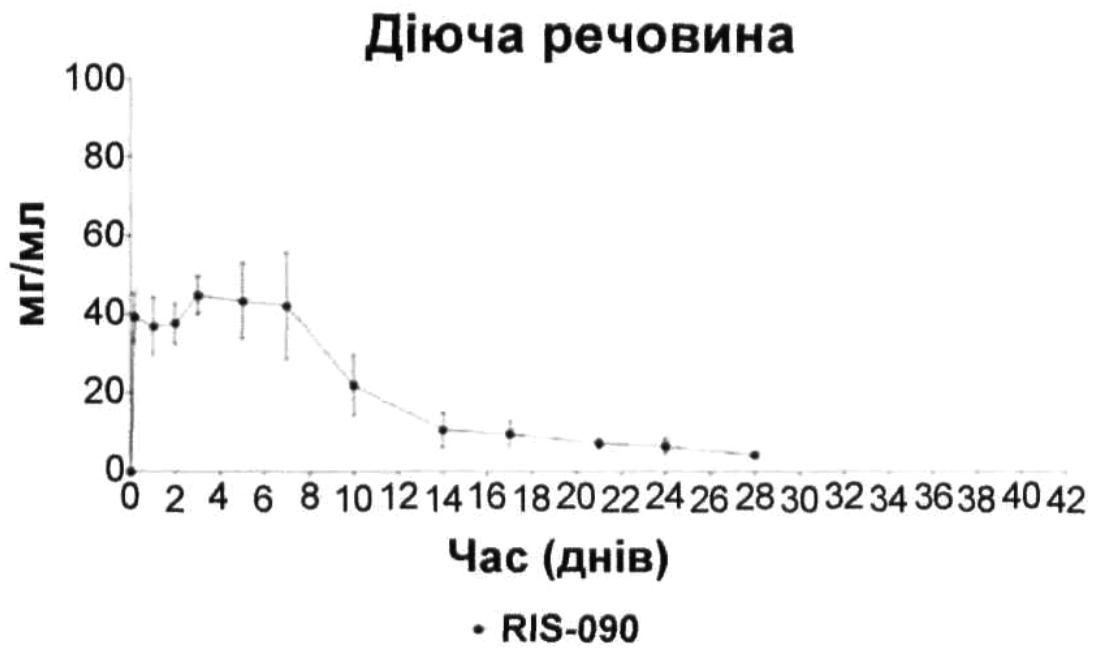
### Діюча речовина - КРОЛИКИ



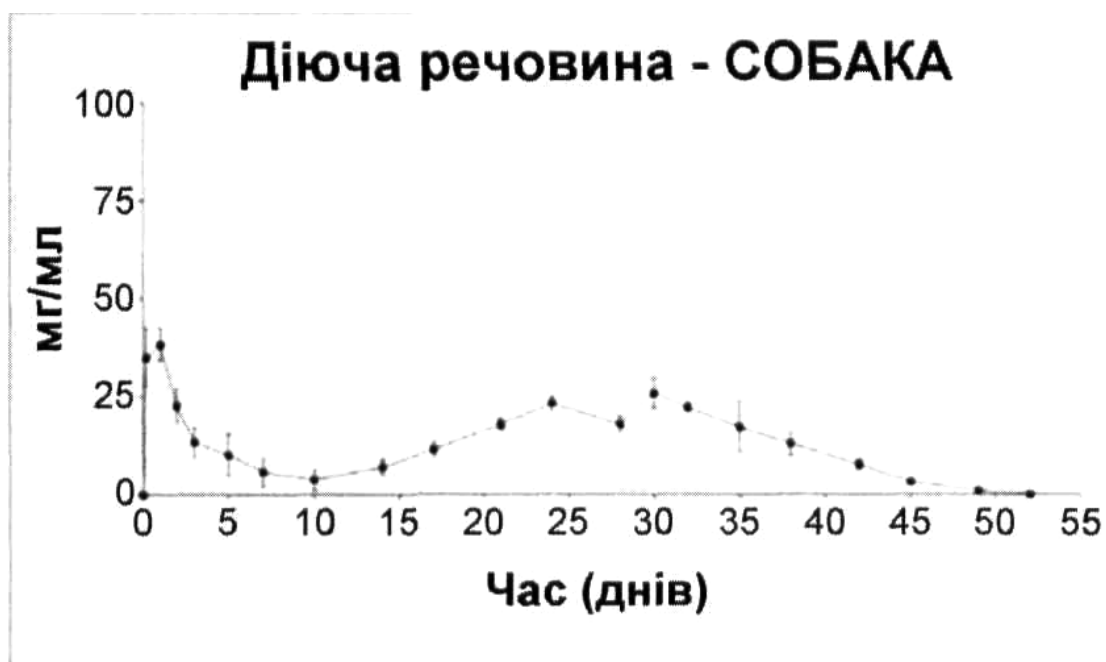
ФІГ. 4



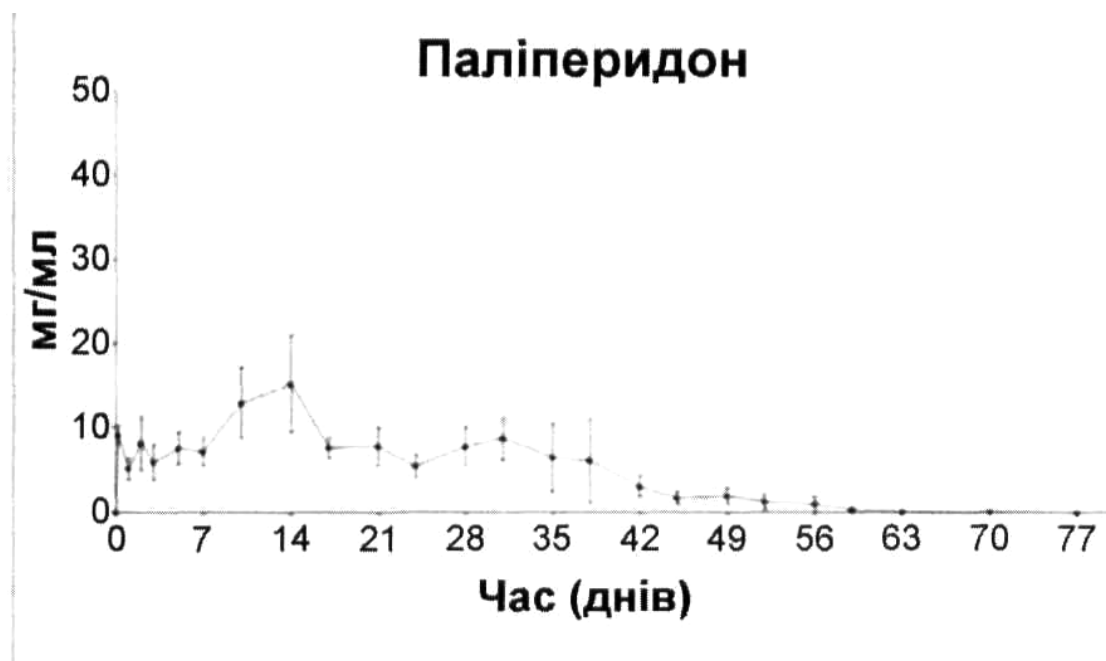
ФІГ. 5



ФІГ. 6

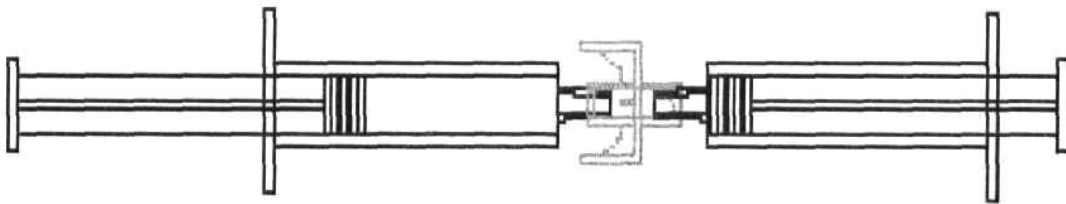


ФІГ. 7

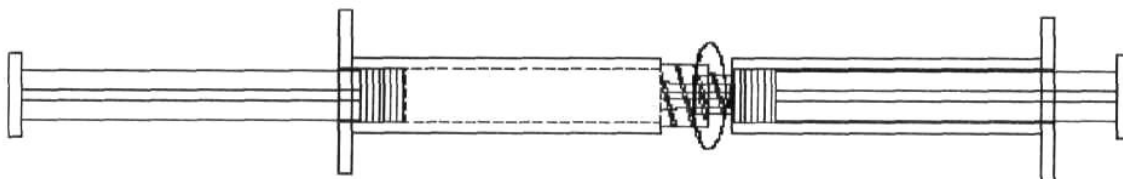


ФІГ. 8



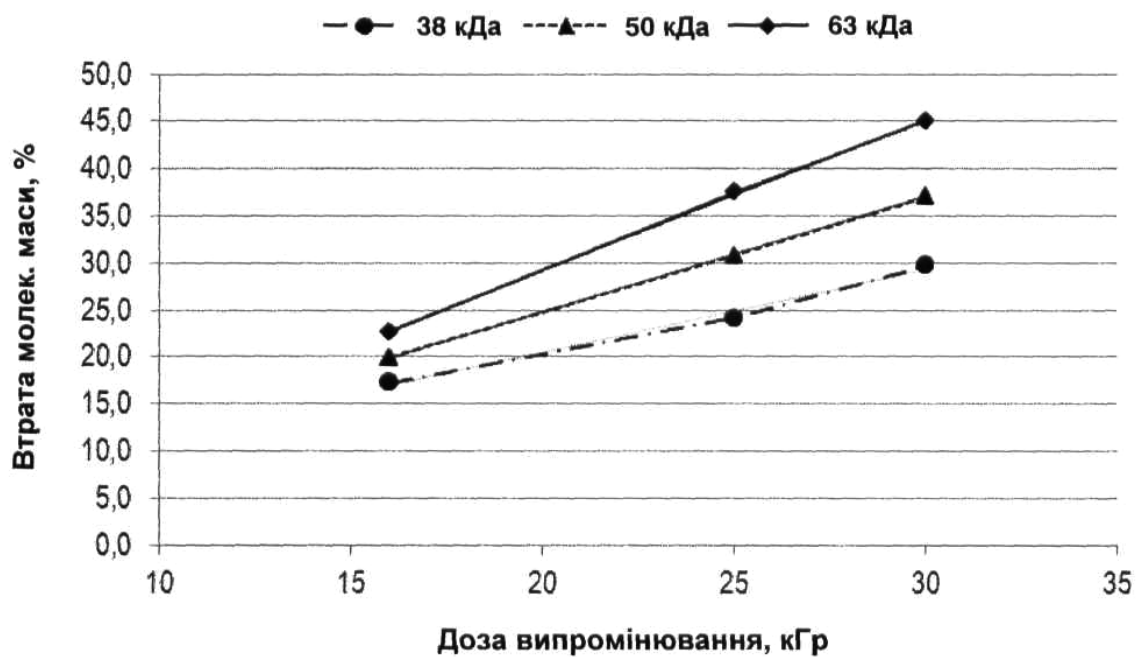


ФІГ. 9



ФІГ. 10

% коливання молек. маси полімеру



ФІГ. 11

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601