

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792209 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.03.30

(54) СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ПРОПУЩЕННЫХ ДОЗ ИНЪЕКЦИОННЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ПАЛИПЕРИДОНА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

(31) 62/144,054; 62/162,596

(32) 2015.04.07; 2015.05.15

(33) US

(86) PCT/US2016/024841

(87) WO 2016/164218 2016.10.13

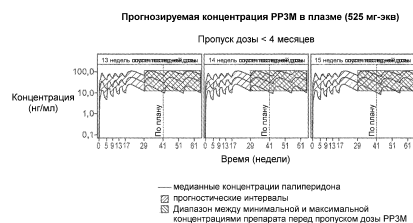
(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Гопал Шрихари (US), Равенстейн
Паулин Герарда Мария, Руссу
Альберто (BE), Самтани Махеш
Нараин (US)

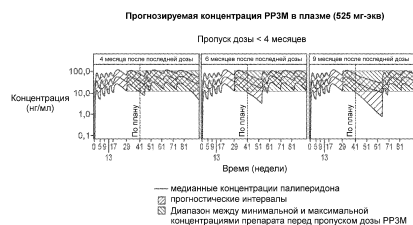
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В заявке представлен способ лечения пациентов, нуждающихся в психиатрическом лечении, причем указанный пациент получает 3-месячный состав палиперидона пальмитата и не принимает очередную запланированную дозу 3-месячного состава палиперидона пальмитата.

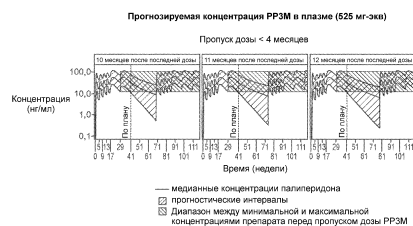
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 4С



A1

201792209

201792209

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-545242ЕА/041

СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ПРОПУЩЕННЫХ ДОЗ ИНЪЕКЦИОННЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ПАЛИПЕРИДОНА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу лечения пациентов, пропустивших введение инъекционного 3-месячного состава суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Назначение антипсихотических лекарственных средств является базовым принципом лечения шизофрении, шизоаффективных расстройств и шизофрениформных расстройств. Антипсихотические средства вошли в клиническую практику в середине 1950-х годов. Такие традиционные лекарственные средства, или лекарственные средства первого поколения, обычно эффективны при лечении положительных симптомов шизофрении, однако в меньшей степени способны облегчать отрицательные симптомы или когнитивные нарушения, сопровождающие это заболевание. Атипичные антипсихотические средства, или лекарственные средства второго поколения, характерными представителями которых являются рисперидон и оланзапин, были разработаны в 1990-х годах и по существу отличаются эффективностью в отношении как положительных, так и отрицательных симптомов шизофрении.

Палиперидона пальмитат представляет собой сложный эфир пальмитиновой кислоты палиперидона (9-гидроксирисперидона), моноаминергический антагонист, проявляющий антагонизм по отношению к дофамину D₂ и серотонину (5-гидрокситриптамину типа 2A), характерный для атипичных антипсихотических лекарственных средств второго поколения. Палиперидон (9-ОН рисперидон) является основным активным метаболитом рисперидона. Палиперидон с замедленным высвобождением (ER), палиперидон с пероральным применением с осмотически контролируемым высвобождением (OROS), выпускаемый в форме таблеток, распространяется в Соединенных Штатах (США) для лечения шизофрении и поддержания терапевтического эффекта.

Палиперидона пальмитат для инъекций раз в 3 месяца разрабатывается в форме инъекционной водной наносуспензии длительного действия для внутримышечного введения, предназначенной для лечения шизофрении и других заболеваний, при

которых обычно применяются антипсихотические лекарственные средства. Из-за крайне низкой растворимости в воде сложные эфиры палиперидона, такие как палиперидона пальмитат, медленно растворяются после внутримышечного введения и, подвергаясь гидролизу с образованием палиперидона, поступают в системную циркуляцию.

У многих пациентов с психическими заболеваниями назначение имеющихся в наличии пероральных антипсихотических лекарственных средств способствует достижению стабилизации симптомов; однако подсчитано, что до 75% пациентов испытывают трудности при следовании ежедневному режиму приема препарата, т. е. имеют проблемы с соблюдением режима приема. Проблемы соблюдения предписанного лечебного режима часто становятся причиной ухудшения симптоматики, недостаточной эффективности проводимого лечения, частых обострений заболевания и повторных госпитализаций, а также неспособности пациентов пользоваться преимуществами реабилитационных и психосоциальных терапевтических программ. Ежемесячные однократные инъекции палиперидона пальмитата были разработаны в целях достижения стабильных концентраций палиперидона в плазме крови пациентов, что может в значительной степени улучшить следование предписанному режиму дозировки. Палиперидона пальмитат, приготовленный в виде водной наносuspension, описан в патентах США №№ 6,077,843 и 6,555,544. Кроме того, схема введения палиперидона пальмитата для лечения пациентов описана в опубликованной заявке на патент США № 20090163519.

Палиперидона пальмитат представляет собой атипичное антипсихотическое лекарственное средство, вводимое путем инъекции. Первоначальный состав палиперидона пальмитата представлял собой вводимое один раз в месяц антипсихотическое лекарственное средство, и он был одобрен для лечения шизофрении у взрослых во многих странах. Острый и длительный профиль эффективности и переносимости вводимого раз в месяц палиперидона пальмитата продемонстрирован в клинических исследованиях, охватывающих более 3800 пациентов. Продолжение лечения путем ежемесячного введения палиперидона пальмитата пациентам, изначально ответившим на его применение по поводу острого ухудшения симптомов, приводило к приблизительно 4-кратному снижению риска рецидивов по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу приема плацебо. Недавно

разработанный состав 3-месячного действия обеспечивает по существу более длительный интервал между введениями: инъекции делают один раз каждые 3 месяца. Такой увеличенный интервал между введениями создает меньше возможностей для несоблюдения режима дозирования, чем у доступных инъекционных составов длительного действия, что, таким образом, снижает риск рецидива вследствие субтерапевтической концентрации препарата в плазме крови и сопутствующие негативные последствия у пациентов с шизофренией.

Даже если лекарственное средство вводится раз в 3 месяца, или раз в 12 недель (± 3 недели), или 13 недель ± 2 , пациенты иногда забывают принять дозу лекарственного средства. Следовательно, существует потребность в реинициации схемы введения у пациентов, пропустивших прием запланированной дозы лекарственного средства. Таким образом, целью настоящей заявки является обеспечение схемы введения палиперидона пальмитата для нуждающихся в лечении пациентов, пропустивших рассчитанную на 3 месяца (± 2 недели) дозу инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечена схема введения инъекционного депо палиперидона пальмитата пациенту, нуждающемуся в психиатрическом лечении, который получал инъекционное депо 3-месячного палиперидона пальмитата, причем указанный пациент пропускает очередную запланированную поддерживающую дозу инъекционного депо 3-месячного палиперидона пальмитата в течение периода от около четырех месяцев до около девяти месяцев (включая, например, четыре месяца или более, но девять месяцев или менее), причем схема включает:

(1) внутримышечное введение в дельтовидную мышцу указанного пациента первой реиницирующей насыщающей дозы инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата в первые сутки;

(2) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента второй реиницирующей дозы инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата во время около 8 суток ± 4 (например, от 4 суток до около 12 суток) после введения указанной первой реиницирующей насыщающей дозы; и

Пропущенная доза РРЗМ	Ввести РР1М, две дозы (в дельтовидную мышцу)		Затем ввести РРЗМ (в дельтовидную ^а или ягодичную мышцу)
	Первая реиницирующая доза	Вторая реиницирующая доза	Поддерживающая доза
175 мг-экв	50 мг-экв	50 мг-экв	175 мг-экв
263 мг-экв	75 мг-экв	75 мг-экв	263 мг-экв
350 мг-экв	100 мг-экв	100 мг-экв	350 мг-экв
525 мг-экв	100 мг-экв	100 мг-экв	525 мг-экв

(3) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента 3-месячного состава палиперидона пальмитата в диапазоне от около 175 мг-экв до около 525 мг-экв во время около 30 суток $\pm$ 7 (например, от 23 суток до около 37 суток) после введения второй реиницирующей дозы инъекционного месячного палиперидона пальмитата.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения обеспечена схема введения инъекционного депо палиперидона пальмитата пациенту, нуждающемуся в психиатрическом лечении, который получал инъекционное депо 3-месячного палиперидона пальмитата, причем указанный пациент пропускает очередную запланированную поддерживающую дозу инъекционного 3-месячного состава палиперидона пальмитата в течение периода более девяти месяцев, причем схема включает:

(1) внутримышечное введение в дельтовидную мышцу указанного пациента первой реиницирующей насыщающей дозы 150 мг-экв инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата;

(2) внутримышечное введение в дельтовидную мышцу указанного пациента второй реиницирующей насыщающей дозы 100 мг-экв инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата в период от около 4 суток до около 12 суток после введения указанной первой реиницирующей насыщающей дозы;

(3) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента первой реиницирующей поддерживающей дозы от 50 мг-экв до около 150 мг-экв инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата в период от около 23 суток до около 37 суток после введения указанной второй реиницирующей насыщающей дозы;

(4) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента второй реиницирующей поддерживающей дозы от около 50 мг-экв до около 150 мг-экв инъекционного депо

месячного палиперидона пальмитата в период от около 23 суток до около 37 суток после введения первой поддерживающей дополнительной дозы;

(5) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента третьей реинициирующей поддерживающей дозы от около 50 мг-экв до около 150 мг-экв инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата в период от около 23 суток до около 37 суток после введения второй поддерживающей дозы; и

(6) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента от около 175 мг-экв до около 525 мг-экв 3-месячного состава палиперидона пальмитата в период от около 23 суток до около 37 суток после введения третьей поддерживающей дозы инъекционного месячного палиперидона пальмитата.

Можно вводить дополнительные поддерживающие дозы до повторного введения 3-месячного состава палиперидона пальмитата (например, четвертую поддерживающую дозу, пятую поддерживающую дозу).

Эта и другие цели и преимущества настоящего изобретения могут быть понятны из дальнейшего анализа варианта его использования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На ФИГ. 1 показан переход от PP1M к PP3M на принятой по умолчанию неделе 17 ± 1 неделя.

На ФИГ. 2А-2В показаны временные рамки введения вокруг регулярного планового 12-недельного интервала дозирования. Графики смоделированных результатов дозирования перед регулярными плановыми инъекциями (А) 525 мг-экв PP3M, (В) 175 мг-экв PP3M.

На ФИГ. 3 показаны временные рамки введения для схем введения PP1M и PP3M.

На ФИГ. 4А-4С показана прогнозируемая концентрация PP3M в плазме (525 мг-экв). Графики смоделированных результатов для пропущенных доз, (А) < 4 месяцев, (В) от 4 до 9 месяцев, (С) > 9 месяцев.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Инъекционная 3-месячная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением представляет собой антипсихотическое лекарственное средство, которое представляет собой сложный эфир активного ингредиента палиперидона. Палиперидон эффективен при

лечении психозов и применяется для лечения шизофрении и шизоаффективных расстройств. Инъекционная 3-месячная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением является приемлемой для лечения психотических расстройств, включая, без ограничений, шизофрению и/или шизоаффективные расстройства. Рекомендуется, чтобы инъекционная 3-месячная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением вводилась пациентам, получавшим адекватное лечение инъекционной 1-месячной суспензией палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением (например, INVEGA SUSTENNA®) в течение нескольких месяцев, и рекомендован период, составляющий по меньшей мере четыре месяца.

Инъекционная 3-месячная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением предпочтительно будет предоставляться с адекватной дозой палиперидона пальмитата по существу в диапазоне от около 250 мг до около 900 мг палиперидона пальмитата для обеспечения у пациента длительной терапевтической концентрации палиперидона в течение интервала между дозами более трех месяцев. Предпочтительно будет предложена водная суспензия с замедленным высвобождением для внутримышечной инъекции с дозировкой около 273 мг, 410 мг, 546 мг и 819 мг палиперидона пальмитата. Лекарственный продукт гидролизуется до активного остатка, палиперидона, с обеспечением дозировок 175 мг-экв, 263 мг-экв, 350 мг-экв и 525 мг-экв палиперидона соответственно. Инъекционная 3-месячная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением предпочтительно предлагается в предварительно заполненном шприце (из циклического олефинового сополимера), который заполнен 175 мг-экв (0,875 мл), 263 мг-экв (1,315 мл), 350 мг-экв (1,75 мл) или 525 мг-экв (2,625 мл) суспензии палиперидона (в виде 273 мг, 410 мг, 546 мг или 819 мг палиперидона пальмитата) с ограничителем хода поршня и колпачком наконечника (бромбутиловый каучук), ограничителем обратного хода и 2 типами доступных в продаже игл: тонкостенной безопасной иглой 22-G, 3,8 сантиметра (1½ дюйма) и тонкостенной безопасной иглой 22-G, 2,5 сантиметра (1 дюйм).

Инъекционная 3-месячная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением предназначена только для внутримышечных инъекций. Введение любыми другими способами не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность и не допускать случайной инъекции в кровеносный сосуд. Дозу следует вводить за одну инъекцию; не следует разделять дозу на несколько инъекций,

поскольку это изменит профиль высвобождения, что не было изучено при клинических испытаниях. Предпочтительно осуществлять инъекцию медленно, глубоко в дельтовидную или ягодичную мышцу. Инъекционную 3-месячную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением предпочтительно вводить, используя только тонкостенные иглы, во избежание закупорки.

Инъекция в дельтовидную мышцу

В настоящее время рекомендуемый размер иглы для введения инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в дельтовидную мышцу определяется массой тела пациента:

- для пациентов весом менее 90 кг рекомендуется тонкостенная игла 2,5 сантиметра (1 дюйм), калибр 22;
- для пациентов весом 90 кг и более рекомендуется тонкостенная игла 3,8 сантиметра (1½ дюйма), калибр 22.

В настоящее время предпочтительно, чтобы инъекционная 3-месячная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением вводилась в центр дельтовидной мышцы. Кроме того, предпочтительно чередовать инъекции в разные дельтовидные мышцы.

Инъекция в ягодицу

В настоящее время предпочтительной иглой для введения инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в ягодичную мышцу является тонкостенная игла 3,8 сантиметра (1½ дюйма), калибр 22, независимо от веса пациента. Предпочтительно, чтобы инъекционная 3-месячная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением вводилась в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы. Кроме того, предпочтительно чередовать инъекции в разные ягодичные мышцы.

Неполное введение

Чтобы предотвратить неполное введение инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, рекомендуется обеспечить полное введение доз, тщательное встряхивание и/или механическое перемешивание шприцов, чтобы обеспечить равномерное диспергирование суспензии, предпочтительно суспензию следует тщательно встряхивать по меньшей мере 15 секунд за 5 минут перед введением, чтобы обеспечить гомогенность суспензии и избежать засорения иглы при инъекции.

Предпочтительно, чтобы инъекционная 3-месячная суспензия

палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением использовалась только после применения инъекционной 1-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением (например, INVEGA SUSTENNA®) в качестве адекватного лечения в течение по меньшей мере четырех месяцев. Чтобы установить стабильную поддерживающую дозу, предпочтительно, чтобы перед началом введения инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением по меньшей мере последние две дозы инъекционной 1-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением были одинаковыми.

Предпочтительное время для начала введения пациенту инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением – это время, когда должна быть запланирована следующая доза 1-месячного состава палиперидона пальмитата, а доза инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением основана на предыдущей дозе 1-месячной инъекции, как показано в таблице 1. Инъекционную 3-месячную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением можно вводить до около 7 суток до или после момента ежемесячного введения очередной запланированной дозы 1-месячного палиперидона пальмитата.

Таблица 1. Переход от последней введенной дозы инъекционной 1-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением (INVEGA SUSTENNA®) к инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением (INVEGA TRINZA™) с коэффициентом 3,5

Если последняя доза инъекционной 1-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением составляет около:		Начало введения инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением приблизительно со следующей дозы:
50 мг-экв	➡	175 мг-экв
75 мг-экв	➡	263 мг-экв
100 мг-экв	➡	350 мг-экв
150 мг-экв	➡	525 мг-экв

Переход от дозы 39 мг инъекционной 1-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением не исследовался.

После первого введения инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением инъекционную 3-месячную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением следует вводить каждые 3 месяца. При необходимости корректировку дозы можно выполнять каждые 3 месяца, с шагом в диапазоне от 273 мг до 819 мг, в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности у пациента. Учитывая длительный характер действия инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, реакция пациента на скорректированную дозу может быть неочевидна в течение нескольких месяцев.

Пропущенные дозы

Временные рамки введения

Следует избегать пропуска доз инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением. Однако в исключительных случаях пациентам можно сделать инъекцию в период не более 2 недель до или после 3-месячного срока.

Пропуск дозы > 3½ месяца и < 4 месяцев с момента последней инъекции

Если прошло более 3½ месяца (вплоть до, но менее 4 месяцев) с момента последней инъекции инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, то ранее введенную дозу инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением следует ввести как можно быстрее, впоследствии продолжить 3-месячные инъекции после этой дозы.

Пропуск дозы в течение 4 месяцев и более до 9 месяцев с момента последней инъекции

Если прошло от 4 до 9 месяцев с момента последней инъекции инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, НЕ СЛЕДУЕТ вводить следующую дозу инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением. Вместо этого следует использовать схему реинициации, показанную в таблице 2.

Таблица 2. Схема реинициации после пропуска ≥ 4 месяцев и не более 9 месяцев дозы инъекционной 3-месячной суспензии с замедленным высвобождением

Последняя доза инъекционной 3-месячной суспензии с замедленным высвобождением	Ввести PPIМ, две дозы с интервалом в неделю (в дельтовидную мышцу)		Затем ввести дозу инъекционной 3-месячной суспензии с замедленным высвобождением (в дельтовидную ^а или ягодичную мышцу)
	1 сутки	8 суток	через 1 месяц после 8 суток
175 мг-экв	50 мг-экв →	50 мг-экв →	175 мг-экв
263 мг-экв	75 мг-экв →	75 мг-экв →	263 мг-экв
350 мг-экв	100 мг-экв →	100 мг-экв →	350 мг-экв
525 мг-экв	100 мг-экв →	100 мг-экв →	525 мг-экв

^а См. инструкции по применению, где приводятся сведения о выборе иглы для инъекции в дельтовидную мышцу в зависимости от массы тела.

Пропуск дозы > 9 месяцев с момента последней инъекции

Если прошло больше 9 месяцев с момента последней инъекции инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, реиницируйте лечение, используя инъекционную 1-месячную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, как описано в указаниях по применению этого продукта. Впоследствии введение инъекционной 3-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением можно продолжить после адекватного лечения пациента при помощи инъекционной 1-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в течение по меньшей мере 4 месяцев.

Дозирование инъекционной 1-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением

В опубликованной в США инструкции по применению лекарственного средства INVEGA SUSTENNA®, инъекционная 1-месячная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, приводятся указания по надлежащему введению этого продукта в различных дозах. Эта схема введения также по существу описана в заявке на патент США № 20090163519 для лечения психиатрических больных с использованием палиперидона в виде сложного эфира палиперидона пальмитата в 1-месячном составе с замедленным высвобождением. Чтобы добиться терапевтического уровня

палиперидона в плазме, пациентам вводят первую дозу палиперидона пальмитата в 1 сутки лечения, затем вводят вторую дозу в период от 4 до 12 суток лечения (предпочтительно в период от около 6 до 10 суток), а впоследствии третью дозу в период от 29 до около 43 суток (предпочтительно от около 33 до около 39 суток) от начала лечения. Предпочтительно, чтобы пациенты получали первую дозу в 1 сутки, вторую дозу – на 8 сутки после первой дозы, а третью дозу – на 36 сутки после первой дозы. Первые две дозы необходимо вводить в дельтовидную мышцу. После этого палиперидона пальмитат можно вводить путем инъекций приблизительно раз в месяц (например, один раз в четыре недели). Чтобы добиться потенциального терапевтического уровня палиперидона в плазме, в 1 сутки лечения можно назначать по меньшей мере первую насыщающую дозу около 150 мг-экв палиперидона в форме сложного эфира палиперидона пальмитата. Чтобы дополнительно гарантировать, что пациент достигнет потенциального терапевтического уровня палиперидона в плазме, можно вводить первую насыщающую дозу и вторую насыщающую дозу в диапазоне от около 100 мг-экв до около 150 мг-экв палиперидона в виде сложного эфира палиперидона пальмитата. Для поддержания терапевтического уровня в плазме можно вводить последующие дозы или поддерживающую дозу в диапазоне от около 25 мг-экв до 150 мг-экв в месяц. Поддерживающую дозу можно вводить внутримышечно в дельтовидную или ягодичную мышцу, и ягодичная мышца является предпочтительной. Специалисту в данной области будет понятно, что поддерживающую дозу можно увеличить или уменьшить в зависимости от состояний пациента, таких как ответ на лекарственное средство, и функций почек.

Модели показали, что возможна некоторая свобода в продолжительности второй насыщающей дозы и поддерживающей дозы из поддерживающей схемы введения инъекционной 1-месячной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением. Например, вторую насыщающую дозу можно вводить в течение периода около 8 суток $\pm$ 4 суток (или около 1 недели $\pm$ 4 суток) после введения первой насыщающей дозы. Следовательно, вторую

насыщающую дозу можно вводить в период от около 4 суток до около 12 суток после первой насыщающей дозы исходного введения. Аналогично поддерживающую дозу можно вводить в течение периода около 30 суток $\pm$ 7 суток после введения первой насыщающей дозы. Следовательно, поддерживающую дозу можно вводить в период от около 23 суток до около 37 суток после введения второй насыщающей дозы исходного введения. Такой гибкий график введения обеспечивает дополнительное преимущество при лечении пациентов, которые могут нуждаться в более раннем введении или которые пропустили дозу, в пределах коротких временных рамок от планового лечения, без влияния на эффективность лечения.

Модели или имитационное моделирование также показывают, что инъекционную 1-месячную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением можно вводить путем внутримышечной инъекции в дельтовидную или ягодичную мышцу. Первую и вторую насыщающие дозы иницирующей схемы можно вводить в дельтовидную мышцу, а поддерживающую дозу поддерживающей схемы можно вводить либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцу. Инъекцию в дельтовидную мышцу можно выполнять иглой 2,5 сантиметра (1 дюйм), калибр 23-G, или иглой 3,8 сантиметра (1,5 дюйма), калибр 22-G, в зависимости от массы тела пациента. У пациентов с массой тела менее около 90 кг или 200 фунтов для введения можно использовать иглу 2,5 сантиметра (1 дюйм), калибр 23-G, а у пациентов с массой тела, которая больше или равна 90 кг или 200 фунтов, для введения можно использовать иглу 3,8 сантиметра (1,5 дюйма), калибр 22-G. Инъекцию в ягодичную мышцу можно выполнять иглой 3,8 сантиметра (1,5 дюйма), калибр 22-G, для пациентов с любой массой тела.

В качестве примера обеспечена схема введения для перевода пациентов с другого инъекционного антипсихотического лекарственного средства на инъекционную 1-месячную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, включающая введение в дельтовидную мышцу первоначальной схемы введения, включающей первую насыщающую дозу около 234 мг палиперидона пальмитата, и введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу

поддерживающей схемы, включающей ежемесячную поддерживающую дозу от около 39 до около 234 мг палиперидона пальмитата в период от около 23 суток до около 37 суток после введения первой насыщающей дозы.

Для пациентов, которые ранее получали антипсихотические лекарственные средства перорально, схема перехода на инъекционную 1-месячную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением может содержать первоначальную схему введения и ежемесячную схему введения. Первоначальная схема введения может содержать введение первой насыщающей дозы 1-месячного состава палиперидона пальмитата и введение второй насыщающей дозы 1-месячного состава палиперидона пальмитата, а поддерживающая схема введения может содержать введение поддерживающей дозы 1-месячного состава палиперидона пальмитата. Предыдущее принимаемое перорально антипсихотическое средство можно отменить во время начала переходного введения или введения первой насыщающей дозы 1-месячного состава палиперидона пальмитата.

Ежемесячную поддерживающую дозу можно определить на основе состояния пациента и/или тяжести заболевания. Предпочтительная первая насыщающая доза может находиться в диапазоне от около 156 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, а более предпочтительно около 234 мг. Предпочтительная вторая насыщающая доза может находиться в диапазоне от около 78 мг до около 156 мг, а более предпочтительно около 156 мг. Предпочтительная ежемесячная поддерживающая доза может находиться в диапазоне от около 39 до около 234 мг, а более предпочтительно около 117 мг. После этого на основе переносимости для пациента и/или эффективности лекарственного средства поддерживающую дозу можно дополнительно корректировать раз в месяц, добиваясь оптимальной эффективности лечения. Пациентов можно наблюдать в течение нескольких месяцев, чтобы убедиться в полном эффекте коррекции дозы, учитывая длительный характер высвобождения палиперидона пальмитата.

По данным фармакокинетического имитационного моделирования, пациенты, для которых ранее была установлена стабилизированная

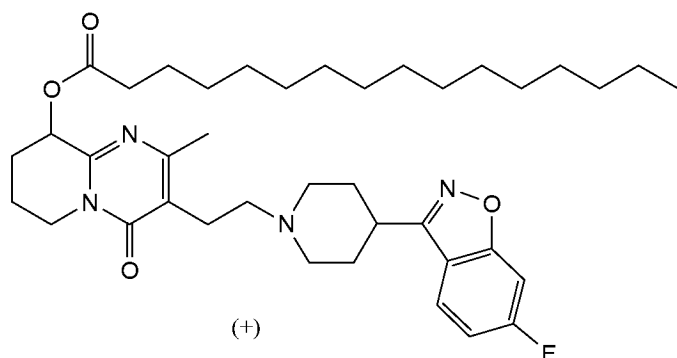
доза перорального приема палиперидона в таблетках, могут достигнуть сходного устойчивого уровня воздействия палиперидона при поддерживающем лечении ежемесячными внутримышечными инъекциями палиперидона пальмитата. Например, пациенты, для которых установлена стабилизированная доза перорального приема палиперидона в таблетках около 3 мг, могут достигнуть сходного устойчивого уровня воздействия при помощи внутримышечной инъекции палиперидона пальмитата от около 39 мг до около 78 мг. Аналогично пациенты, для которых установлена стабилизированная доза перорального приема палиперидона в таблетках от около 6 мг до около 12 мг, могут достигнуть сходного устойчивого уровня воздействия при помощи внутримышечной инъекции палиперидона пальмитата от около 117 мг до около 234 мг соответственно. Следовательно, при поддерживающей схеме пациентам, для которых установлена стабилизированная доза перорального приема палиперидона в таблетках, можно вводить соответствующую дозу палиперидона пальмитата в инъекционном составе, соответствующем стабилизированной дозе перорального палиперидона.

В настоящем документе термин «стабилизированная доза» означает дозу, которую следует вводить в соответствии с установленной схемой введения. Предпочтительно стабилизированная доза может представлять собой поддерживающую дозу из схемы ежемесячного поддерживающего введения перед пропущенной дозой.

Кроме того, в настоящем документе термины «первая насыщающая доза схемы реинициации», «первая доза схемы реинициации», «первая доза реинициации» или их варианты относятся к дозе, которую следует вводить в 1 сутки, когда пациенты возвращаются к лечению. Аналогично термины «вторая насыщающая доза схемы реинициации», «вторая доза схемы реинициации», «вторая реиницирующая доза» или их варианты относятся к дозе, которую следует вводить спустя неделю после 1 суток лечения; а термины «поддерживающая доза схемы реинициации», «реиницирующая поддерживающая доза» или их варианты относятся к дозе, которую следует вводить через месяц после 8 суток лечения.

Инъекционные составы суспензии с замедленным высвобождением

Сложные эфиры палиперидона являются психотическими агентами, принадлежащими химическому классу производных бензисоксазола с содержанием смеси рацематов (+)- и (-)-палиперидона, описание представлено в патенте США № 5,254,556 (включен в настоящий документ путем ссылки). Химическое название палиперидона пальмитата - (±)-3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензисоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-9-ил гексадеcanoат. Структурная формула:



Сложные эфиры палиперидона можно комбинировать с эксципиентами в составе инъекционных дозированных форм, как это описано в патентах США №№ 5,254,556 и 6,077,843, которые включены в настоящий документ путем ссылки. Инъекционные составы можно создавать на основе водных носителей.

Приемлемые составы водных депо описаны в патенте США № 6,077,843, включенном в настоящий документ путем ссылки. 3-месячные составы могут иметь средний размер от менее около 20 мкм до около 3 мкм. Предпочтительно частицы могут иметь средний размер частиц (d50) от около 10 мкм до около 3 мкм; предпочтительно от около 9 мкм до около 4 мкм.

1-месячный водный состав предпочтительно может представлять собой суспензию наночастиц со средним размером частиц от менее около 2000 нм до около 100 нм. Предпочтительно наночастицы могут иметь средний размер частиц (d50) от около 1600 нм до около 400 нм, а наиболее предпочтительно от около 1400 нм до около 900 нм. Предпочтительно, чтобы d90 составлял менее около 5000 нм, а более предпочтительно менее около 4400 нм.

В настоящем документе эффективный средний размер частиц (d50) менее около 2000 нм означает, что диаметр по меньшей мере

50% частиц составляет менее около 2000 нм, при определении методами, известными в данной области, такими как проточное фракционирование в седиментационном поле, фотонная корреляционная спектроскопия или дисковое центрифугирование. Для эффективного среднего размера частиц предпочтительно, чтобы размер по меньшей мере около 90% частиц составлял около 5000 нм. Наиболее предпочтительно, чтобы около 90% частиц имели размер менее около 4400 нм.

Приемлемые водные 1-месячные составы депо, состоящие из наночастиц, описаны в патенте США № 6,555,544, включенном в настоящий документ путем ссылки. В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав может включать наночастицы, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент и необязательно один или более дополнительных ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из консервантов, буферов и изотонизирующего агента.

Считается, что используемыми модификаторами поверхности составов палиперидона пальмитата являются те, что физически присоединяются к поверхности активного агента, но химически не связываются с ней. Приемлемые модификаторы поверхности предпочтительно можно выбирать из числа известных органических и неорганических фармацевтических эксципиентов. Такие эксципиенты включают разнообразные полимеры, олигомеры с низкой молекулярной массой, природные продукты и поверхностно-активные вещества. Предпочтительные модификаторы поверхности включают неионные и анионные поверхностно-активные вещества. Типичные примеры эксципиентов включают желатин, казеин, лецитин (фосфатиды), арабийскую камедь, холестерин, трагакант, стеариновую кислоту, бензалкония хлорид, стеарат кальция, моностеарат глицерина, цетостеариловый спирт, эмульсионный воск цетомакрогол, сложные эфиры сорбитана, алкильные эфиры полиэтиленоксида, например эфиры макрогола, такие как цетомакрогол 1000, производные полиоксиэтиленового касторового масла, полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирной кислоты, например доступные в продаже TWEENS™, полиэтиленгликоли, стеараты полиэтиленоксида, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, кальций

карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, аморфную целлюлозу, алюминат кремния и магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт (ПВС), полуксамеры, тилоксапол и поливинилпирролидон (ПВП). Большинство подобных эксципиентов подробно описано в публикации Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной совместно Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании, Pharmaceutical Press, 1986. Модификаторы поверхности доступны в продаже и/или могут быть получены методами, известными в данной области. Можно использовать комбинации двух или более модификаторов поверхности.

Наиболее предпочтительные модификаторы поверхности включают поливинилпирролидон; тилоксапол; полуксамеры, такие как PLURONIC™ F68, F108 и F127, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида, выпускаются компанией BASF; полуксамыны, такие как TETRONIC™ 908 (T908) который является тетрафункциональным блок-сополимером, образующимся в результате последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину, выпускается компанией BASF; декстран; лецитин; аэрозоль OT™ (AOT), который является диэтилгексиловым эфиром сульфосукцината натрия, выпускается компанией Cytec Industries; DUPONOL™ P, который представляет собой лаурилсульфат натрия, выпускается компанией DuPont; TRITON™ X-200, который является полиэфиром алкиларилсульфоната, выпускается компанией Rohm and Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 и 80, которые являются полиоксиэтиленовыми эфирами сорбита и жирных кислот, выпускаются компанией ICI Speciality Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 и 80, которые представляют собой сложные эфиры сорбита и жирных кислот; ARLACEL™ 20, 40, 60 и 80, которые являются сложными эфирами сорбитана и жирных кислот, выпускаются компанией Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 и 934, которые являются полиэтиленгликолями, выпускаются компанией Union Carbide; CRODESTA™ F110, который представляет собой смесь стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, выпускается компанией Croda

Inc.; CRODESTA™ SL-40, который выпускается компанией Croda, Inc.; гексилдецилтриметиламмония хлорид (СТАС); бычий сывороточный альбумин и SA90HCO, представляющий собой $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$. Особенно подходящие модификаторы поверхности включают тилоксапол и полуксамер, предпочтительно Pluronic™ F108 и Pluronic™ F68.

Pluronic™ F108 соответствует полуксамеру 338 и представляет собой блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, по существу соответствующий формуле $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$, в которой средние значения x , y и z равны 128, 54 и 128 соответственно. Другими коммерческими наименованиями полуксамера 338 являются Hodag NONIONIC™ 1108-F производства Hodag и SYNPERONIC™ PE/F108 производства ICI Americas.

Оптимальное соотношение количества палиперидона пальмитата и модификатора поверхности зависит от разнообразных параметров. Оптимальное количество модификатора поверхности может зависеть, например, от типа выбранного модификатора поверхности, критической концентрации мицелл модификатора поверхности, если он формирует мицеллы, площади поверхности антипсихотического агента и т. п. Количество специфического модификатора поверхности предпочтительно варьируется от около 0,1 до около 1 мг на квадратный метр площади поверхности палиперидона пальмитата. В случае палиперидона пальмитата (9-гидроксирисперидона пальмитата) предпочтительным является применение PLURONIC™ F108 в качестве модификатора поверхности, при этом предпочтительным является соотношение (вес./вес.) количества обоих ингредиентов приблизительно 6: 1.

Частицы в соответствии с настоящим изобретением можно получать в соответствии со способом, включающим стадии диспергирования палиперидона пальмитата в жидкой дисперсионной среде и применения механических средств в присутствии измельчающей среды, в целях уменьшения размеров частиц антипсихотического агента до эффективного среднего размера частиц. Размер частиц можно уменьшить в присутствии модификатора

поверхности. Альтернативно частицы могут вступать в контакт с модификатором поверхности после измельчения.

Общая процедура получения частиц для 1-месячного состава, описанного в настоящем документе, включает: (а) получение палиперидона пальмитата в микродисперсной форме; (b) добавление тонкоизмельченного палиперидона пальмитата к жидкой среде с образованием предварительной смеси; и (с) обработку предварительной смеси механическими средствами в присутствии измельчающей среды для уменьшения эффективного среднего размера частиц.

Тонкоизмельченный палиперидона пальмитат можно получать с использованием методов, известных в данной области. Предпочтительно, чтобы размер частиц тонкоизмельченного палиперидона пальмитата составлял менее около 100 мкм, что определяется при помощи ситового (гранулометрического) анализа. Если размер частиц тонкоизмельченного палиперидона пальмитата превышает около 100 мкм, рекомендуется уменьшить размер частиц палиперидона пальмитата до размера менее 100 мкм.

Тонкоизмельченный палиперидона пальмитат можно впоследствии добавлять к жидкой среде, в которой он по существу не растворяется, а формирует предварительную смесь. Концентрация палиперидона пальмитата в жидкой среде (весовое процентное содержание) может широко варьироваться и зависит от выбора антипсихотического агента, выбранного модификатора поверхности и других факторов. Приемлемые концентрации палиперидона пальмитата в композициях варьируются от около 0,1 до около 60%, предпочтительно от около 0,5 до около 30%, а более предпочтительно составляет около 7% (вес./об.). В настоящее время предпочтительным является применение концентрации палиперидона около 100 мг-экв/мл или палиперидона пальмитата около 156 мг/мл.

Наиболее предпочтительная процедура предполагает добавление к предварительной смеси модификатора поверхности перед ее механической обработкой для уменьшения эффективного среднего размера частиц. Концентрация модификатора поверхности (весовое процентное содержание) может варьироваться в пределах от около

0,1% до около 90%, предпочтительно от около 0,5% до около 80%, а более предпочтительно составляет около 7% (вес./об.).

Предварительную смесь можно непосредственно использовать для последующего измельчения под воздействием механических средств в целях уменьшения эффективного среднего размера дисперсионных частиц до менее около 2000 нм. Предпочтительным является непосредственное применение предварительной смеси в случае использования шаровой мельницы для перемалывания. Альтернативно антипсихотический агент и необязательно модификатор поверхности можно диспергировать в жидкой среде с использованием приемлемого средства перемешивания, такого как, например, вальцовая мельница или смеситель типа Cowles, до получения гомогенной дисперсии.

В качестве механического средства, используемого в целях уменьшения эффективного среднего размера частиц антипсихотического средства, удобно использовать дисперсионную мельницу. Приемлемые дисперсионные мельницы включают шаровую мельницу, мельницу тонкого помола, вибрационную мельницу, планетарную мельницу, мельницы с опосредованным дроблением, такие как песочная мельница и шаровая мельница. Мельница с опосредованным дроблением является предпочтительной в связи с относительно более коротким временем помола, необходимым для достижения желаемого уменьшения размера частиц. Для опосредованного перемалывания видимая вязкость предварительной смеси предпочтительно должна варьироваться в пределах от около 0,1 Па·с до около 1 Па·с. Для шарового дробления видимая вязкость предварительной смеси предпочтительно должна варьироваться в пределах от около 1 Па·с до около 100 мПа·с.

Измельчающую среду для стадии уменьшения размера частиц можно выбирать из жесткой среды, предпочтительно в форме частиц или сфер, со средним размером менее около 3 мм, а более предпочтительно менее около 1 мм. Желательно, чтобы такая среда могла обеспечивать частицы настоящего изобретения при меньшем времени обработки и меньший износ измельчающего оборудования. Считается, что выбор материала для измельчающей среды не является критическим параметром. Однако около 95% ZrO,

стабилизированного магнием, силикат циркония и стеклянная измельчающая среда обеспечивают производство частиц, приемлемых для целей получения фармацевтических композиций. Полезными также являются другие материалы, такие как полимерные бусы, нержавеющая сталь, сплавы титана, алюминия и около 95% ZrO_2 , стабилизированного иттрием. Предпочтительная измельчающая среда имеет плотность более около 2,5 г/см³ и включает около 95% ZrO_2 , стабилизированного магнием и полимерными бусами.

Измельчение может значительно варьироваться и зависит главным образом от определенных механических средств и выбранных условий обработки. При использовании валковых мельниц может потребоваться время для обработки частиц меньшего размера до двух суток и более.

Уменьшение размеров частиц должно осуществляться при температуре, при которой не происходит значительной деградации антипсихотического агента. Обычно предпочтение отдается температурам менее от около 30°C и до около 40 °C. При необходимости оборудование может охлаждаться при помощи стандартного охлаждающего оборудования. Удобство настоящего способа заключается в том, что он может выполняться при температуре окружающей среды и с использованием производственного давления, которое является безопасным и эффективным с точки зрения процесса дробления.

Модификатор поверхности, если он отсутствовал в составе предварительной смеси, необходимо добавлять к дисперсии после измельчения в количестве, описанном выше для предварительной смеси. Впоследствии дисперсию можно перемешивать, например, при помощи интенсивного взбалтывания. Дисперсию можно необязательно подвергать стадии воздействия ультразвуком, например, с использованием ультразвукового источника энергии.

Водные композиции в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержат суспендирующий агент и буфер, а также необязательно один или более из консерванта и изотонизирующего агента. Некоторые ингредиенты могут одновременно функционировать в качестве двух и более таких агентов, например выполнять роль

консерванта и буфера или буфера и изотонизирующего агента.

Приемлемыми суспендирующими агентами для применения в рамках настоящего изобретения являются производные целлюлозы, например метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и гидроксипропил метилцеллюлозы, проливинилпирролидон, альгинаты, хитозан, декстраны, желатин, полиэтиленгликоли, эфиры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Предпочтительным является применение натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в концентрации от около 0,5 до около 2%, наиболее предпочтительно 1% (вес./об.).

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительные приемлемые смачивающие агенты для применения в водных суспензиях из приведенных поверхностно-активных веществ представляют собой полиоксиэтиленовые производные сложных эфиров сорбитана, например полисорбат 20 и полисорбат 80, лецитин, эфиры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, натрия диоксихолат. Предпочтительно, чтобы полисорбат 20 использовался в концентрации от около 0,5 до около 3%, более предпочтительно от около 0,5 до около 2%, наиболее предпочтительно около 1,1% (вес./об.).

Приемлемые буферные агенты представляют собой соли слабых кислот, и их следует использовать в количествах, достаточных для того, чтобы сделать дисперсию нейтральной или очень слабо щелочной (до pH около 8,5), предпочтительно в диапазоне pH от около 7 до около 7,5. Особенно предпочтительным является применение смеси безводного гидрофосфата натрия (как правило, около 0,9% (вес./об.)) и мононатрийфосфата моногидрата (как правило, около 0,6% (вес./об.)). Такой буфер также придает дисперсии изотонические свойства и, кроме того, уменьшает уровень флокуляции содержащегося в суспензии сложного эфира.

Консерванты представляют собой противомикробные вещества и антиоксиданты, которые можно выбирать из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, хлорбутола, галлата, гидроксibenзоата, ЭДТА, фенола, хлоркрезола, метакрезола, бензетония хлорида, миристил-гамма-пикколиния

хлорида, фенилртутьацетата и тимеросала. В частности, предпочтение отдается бензиловому спирту, который можно использовать в концентрации до около 2% (вес./об.), предпочтительно до около 1,5% (вес./об.).

Например, изотонизирующие агенты представляют собой хлорид натрия, декстрозу, маннит, сорбит, лактозу, сульфат натрия. Суспензии содержат от около 0% до около 10% (вес./об.) изотонизирующего агента. Маннит можно использовать в концентрации от около 0 до около 7%, однако более предпочтительны концентрации от около 1% до около 3% (вес./об.), особенно от около 1,5% до около 2% (вес./об.) одного или более электролитов используется для придания суспензии изотоничности, вероятно, потому что ионы помогают предотвращать флоккуляцию находящегося в суспензии сложного эфира. В частности, электролиты буфера выступают в качестве изотонизирующего агента.

Особенно ценным свойством инъекционного состава депо является удобство введения. В частности, такая инъекция должна легко выполняться с использованием иглы минимального возможного диаметра в минимальный временной интервал. Этого можно добиться при использовании водных суспензий настоящего изобретения при поддержании уровня вязкости ниже около 75 мПа•с, предпочтительно ниже около 60 мПа•с. Водные суспензии с такой или меньшей вязкостью можно как легко набирать в шприц (например, из флакона), так и вводить через тонкую иглу (например через иглу 21-G 3,8 сантиметра (1¹/₂ дюйма), иглу 22-G 2 дюйма, иглу 22-G 3,2 сантиметра (1¹/₄ дюйма) или иглу 23-G 2,5 сантиметра (1 дюйм)). Предпочтительными инъекционными иглами являются иглы калибров 22-G 22-G 3,8 сантиметра (1¹/₂ дюйма) с обычной стенкой и 23-G 2,5 сантиметра (1 дюйм) с обычной стенкой.

В идеале водные суспензии в соответствии с настоящим изобретением будут содержать такие возможные количества пролекарства, которые позволяют удерживать объем инъекций на минимальном уровне, и при этом содержать минимально возможное количество остальных ингредиентов. В частности, для 3-месячного состава композиция будет следующей: (a) от около 280 до около 350 мг/мл пролекарства; (b) от около 8 до около 12 мг/мл

смачивающего агента; (с) от около 16 до около 22 мг/мл одного или более буферных агентов, чтобы сделать pH нейтральным или очень слабо щелочным (pH 8,5); (d) от около 65 до около 85 мг/мл суспендирующего агента; (е) до около 2% (вес./об.) консервантов; и (f) вода в достаточном количестве до 100%. Наиболее предпочтительно, чтобы неактивными ингредиентами в 3-месячном составе были полисорбат 20 (около 10 мг/мл), полиэтиленгликоль 4000 (около 75 мг/мл), лимонной кислоты моногидрат (около 7,5 мг/мл), моносодийфосфат моногидрат (около 6 мг/мл), гидроксид натрия (около 5,4 мг/мл) и вода для инъекций. В частности, такая композиция для 1-месячного состава будет содержать по весу в общем объеме композиции: (a) от около 3% до 20% (вес./об.) пролекарства; (b) от около 0,5% до 2% (вес./об.) смачивающего агента; (с) один или более буферных агентов, чтобы сделать pH композиции нейтральным или очень слабо щелочным (pH 8,5); (d) от около 0,5% до около 2% (вес./об.) суспендирующего агента; (е) до около 2% (вес./об.) консервантов; и (f) воду в достаточном количестве до 100%. Предпочтительно, чтобы водную суспензию получали в стерильных условиях и не использовали никаких консервантов. Соответствующие способы для асептического получения палиперидона пальмитата описаны в патенте WO 2006/114384, который включен в настоящий документ путем ссылки.

Предпочтительная водная дозированная форма содержит неактивные ингредиенты, такие как полисорбат 20, полиэтиленгликоль 4000, лимонной кислоты моногидрат, безводный гидрофосфат натрия, моносодийфосфат моногидрат, гидроксид натрия и вода для инъекций.

В настоящем документе доза или дозирование выражается в миллиграммах (мг) палиперидона пальмитата. Дозировка палиперидона пальмитата также может выражаться в мг-эквивалентах (мг-экв) палиперидона, где около 39, 78, 117, 156 и 234 мг палиперидона пальмитата эквивалентно около 25, 50, 75, 100 и 150 мг-экв палиперидона соответственно. Для трехмесячного депо предпочтительно вводить пациентам дозы от около 175 мг-экв до около 525 мг-экв палиперидона или от около 273 мг до около 819 мг палиперидона пальмитата.

Термин **«антипсихотическое средство»** или **«антипсихотическое лекарственное средство»** в настоящем документе означает любое лекарственное средство, используемое для уменьшения или смягчения симптомов психоза у человека с психическим расстройством.

В настоящем документе термин **«психиатрический пациент»** означает человека, который является объектом лечения или эксперимента в связи с «психическим расстройством» или «психическим заболеванием», которые обозначают те заболевания, которые перечислены в издании Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV), выпущенном Американской Ассоциацией психологов (ААП). Специалистам в данной области будет понятно, что сложные эфиры палиперидона (например, палиперидона пальмитат) можно вводить психиатрическим пациентам по всем известным показаниям рисперидона. Такие психические нарушения включают, без ограничений, шизофрению; биполярное расстройство; или другие болезненные состояния, при которых проявляются психоз, агрессивное поведение, тревога или депрессия. Под шизофренией подразумевают состояния, характеризующиеся как шизофрения, шизоаффективное и шизофрениформное расстройства, которые согласно DSM-IV-TR относятся к категории 295.xx. Под биполярным расстройством подразумевают состояние, характеризующееся как биполярное расстройство, которое в DSM-IV-TR отнесено к категории 296.xx, включая биполярное расстройство I и биполярное расстройство II. Руководство DSM-IV-TR было подготовлено рабочей группой, занимающейся номенклатурой психиатрических состояний и статистической обработкой данных (Task Force on Nomenclature and Statistics), Американской психиатрической ассоциации, и в нем предоставлено четкое описание диагностических категорий. Патологические психологические состояния, которые являются психозами или ассоциируются с психотическими признаками, включают, без ограничений, следующие расстройства, охарактеризованные в DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 3rd Ed. (1994). Специалистам известны альтернативные номенклатуры, нозологические формы и системы классификации, используемые для

описания патологических психологических состояний, и эти системы постоянно развиваются по мере развития медицинской науки. Примеры патологических психологических состояний, поддающихся лечению, включают, без ограничений, умственную отсталость легкой степени (317), умственную отсталость умеренной степени (318.0), умственную отсталость тяжелой степени (318.1), умственную отсталость глубокой степени (318.2), умственную отсталость неуточненной степени (319), расстройства аутистического спектра (299.00), болезнь Ретта (299.80), дезинтегративные расстройства детского возраста (299.10), синдром Аспергера (299.80), иначе не уточненное общее расстройство психологического развития (299.80), синдром дефицита внимания с гиперактивностью комбинированного типа (314.01), синдром дефицита внимания с гиперактивностью с преимущественным нарушением внимания (314.00), синдром дефицита внимания с гиперактивностью, преимущественно гиперактивно-импульсивного типа (314.01), иначе не уточненный синдром дефицита внимания с гиперактивностью (314.9), кондуктивное расстройство (с началом в детском возрасте и юношеский тип 312.8), оппозиционно-вызывающее расстройство (313.81), иначе не уточненное дезорганизующее расстройство поведения (312.9), одиночно-агрессивный тип расстройства поведения (312.00), кондуктивное расстройство недифференцированного типа (312.90), синдром Туретта (307.23), хроническое вокальное или моторное тикозное расстройство (307.22), переходящее тикозное расстройство (307.21), иначе не уточненное тикозное расстройство (307.20), делирий при алкогольной интоксикации (291.0), делирий при алкогольной абстиненции (291.0), устойчивую алкогольную деменцию (291.2), вызванное алкоголем психотическое расстройство с бредаобразованием (291.5), вызванное алкоголем психотическое расстройство с галлюцинациями (291.3), отравление амфетамином или сходными симпатомиметиками (292.89), делирий, вызванный амфетамином или сходными симпатомиметиками (292.81), психотическое расстройство с бредаобразованием, вызванное амфетамином или сходными симпатомиметиками (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное

амфетамином или сходными симпатомиметиками (292.12), вызванное коноплей психотическое расстройство с бредообразованием (292.11), вызванное коноплей психотическое расстройство с галлюцинациями (292.12), отравление кокаином (292.89), вызванный кокаином делирий (292.81), вызванное кокаином психотическое расстройство с бредообразованием (292.11), вызванное кокаином психотическое расстройство с галлюцинациями (292.12), отравление галлюциногенами (292.89), вызванный галлюциногенами делирий (292.81), вызванное галлюциногенами психотическое расстройство с бредообразованием (292.11), вызванное галлюциногенами психотическое расстройство с галлюцинациями (292.12), вызванное галлюциногенами расстройство настроения (292.84), вызванное галлюциногенами тревожное расстройство (292.89), связанное с галлюциногенами, иначе не уточненное, расстройство (292.9), отравление летучими веществами наркотического действия (292.89), делирий, вызванный отравлением летучими веществами наркотического действия (292.81), деменцию, вызванную отравлением летучими веществами наркотического действия (292.82), психотическое расстройство с бредообразованием, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.12), расстройство настроения, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.89), тревожное расстройство, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.89), иначе не уточненное расстройство, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.9), вызванный опиоидами делирий (292.81), вызванное опиоидами психотическое расстройство с бредообразованием (292.11), вызванный опиоидами делирий (292.81), вызванное опиоидами психотическое расстройство с галлюцинациями (292.12), вызванное опиоидами расстройство настроения (292.84), отравление фенциклидином (PCP) или сходно действующим арилциклогексиламином (292.89), делирий, вызванный отравлением фенциклидином (PCP) или сходно действующим арилциклогексиламином (292.81), психотическое расстройство с

бредообразованием, вызванное фенциклидином (PCP) или сходно действующим арилциклогексиламином (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное фенциклидином (PCP) или сходно действующим арилциклогексиламином (292.12), расстройство настроения, вызванное фенциклидином (PCP) или сходно действующим арилциклогексиламином (292.84), тревожное расстройство, вызванное фенциклидином (PCP) или сходно действующим арилциклогексиламином (292.89), иначе не уточненное расстройство, вызванное фенциклидином (PCP) или сходно действующим арилциклогексиламином (292.9), отравление, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.89), делирий, вызванный седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.81), делирий, вызванный отменой седативных, снотворных средств или транквилизаторов (292.81), устойчивую деменцию, вызванную седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.82), психотическое расстройство с галлюцинациями с бредообразованием, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.12), расстройство настроения, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.84), тревожное расстройство, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.89), отравление другими (или неизвестными) веществами (292.89), делирий, вызванный другими (или неизвестными) веществами (292.81), устойчивую деменцию, вызванную другими (или неизвестными) веществами (292.82), психотическое расстройство с бредообразованием, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.12), расстройство настроения, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.84), тревожное расстройство, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.89), иначе не уточненное расстройство, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.9), синдром навязчивых состояний (300.3), посттравматическое стрессовое

расстройство (309.81), генерализованное тревожное расстройство (300.02), иначе не уточненное тревожное расстройство (300.00), дисморфический синдром (300.7), гипохондрию (или гипохондриакальный невроз) (300.7), расстройство соматизации (300.81), недифференцированное соматоформное расстройство (300.81), иначе не уточненное соматоформное расстройство (300.81), синдром перемежающихся вспышек гнева (312.34), клептоманию (312.32), патологическое пристрастие к азартным играм (312.31), пироманию (312.33), трихотилломанию (312.39), иначе не уточненное расстройство контроля импульсивных желаний (312.30), шизофрению, параноидный тип (295.30), шизофрению, дезорганизованный тип (295.10), шизофрению, кататонический тип (295.20), шизофрению, недифференцированный тип (295.90), шизофрению, остаточный тип (295.60), шизофреноформное расстройство (295.40), шизоаффективное расстройство (295.70), бредовое расстройство (297.1), кратковременное психотическое расстройство (298.8), разделенное психотическое расстройство (297.3), психотическое расстройство в связи с общемедицинской патологией, с бредообразованием (293.81), психотическое расстройство в связи с общемедицинской патологией, с галлюцинациями (293.82), иначе не уточненное психотическое расстройство (298.9), глубокую депрессию, единичный эпизод, тяжелую, без психотических признаков (296.23), глубокую депрессию, циклическую, тяжелую, без психотических признаков (296.33), биполярное расстройство, смешанное, тяжелое, без психотических признаков (296.63), биполярное расстройство, смешанное, тяжелое, с психотическими признаками (296.64), биполярное расстройство, маниакальное, тяжелое, без психотических признаков (296.43), биполярное расстройство, маниакальное, тяжелое, с психотическими признаками (296.44), биполярное расстройство, депрессивное, тяжелое, без психотических признаков (296.53), биполярное расстройство, депрессивное, тяжелое, с психотическими признаками (296.54), биполярное расстройство II (296.89), иначе не уточненное биполярное расстройство (296.80), расстройства личности, параноид (301.0), расстройства личности, шизоид (301.20),

расстройства личности, шизотипические (301.22), расстройства личности, антисоциальные (301.7), и расстройства личности, пограничные (301.83). Цифры в скобках соответствуют категориям, включенным в DSM-IV-TR.

В настоящем документе термин **«терапевтически эффективное количество»** означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологически или медицински значимый ответ со стороны человека, который ожидается исследователем, врачом или иным медицинским работником и который включает облегчение симптомов заболевания или расстройства, которые подвергаются лечению.

Специалисты в области лечения болезней могут с легкостью определять эффективное количество палиперидона для лечения вышеперечисленных заболеваний. В качестве примера эффективное количество палиперидона для лечения психических расстройств может составлять от около 0,01 мг/кг до около 2 мг/кг массы тела в сутки. Для ежемесячного депо предпочтительно вводить пациентам дозы от около 25 мг-экв до около 150 мг-экв палиперидона или от около 39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата. Палиперидона пальмитат назначается в достаточном количестве, чтобы обеспечить получение эквивалентной дозы палиперидона, после того как произойдет отщепление от сложного эфира остатка пальмитиновой кислоты (например, 156 мг соответствует 100 мг палиперидона). Для трехмесячного депо предпочтительно вводить пациентам дозы от около 175 мг-экв до около 525 мг-экв палиперидона или от около 273 мг до около 819 мг палиперидона пальмитата.

Таблица 3. Пересчет между мг РР и мг-экв палиперидона для РР1М и РР3М

Доза РР1М (мг РР)	Доза РР1М (мг-экв палиперидона)	Доза РР3М (мг РР)	Доза РР3М (мг-экв палиперидона)
78 мг	50 мг-экв	273 мг	175 мг-экв
117 мг	75 мг-экв	410 мг	263 мг-экв
156 мг	100 мг-экв	546 мг	350 мг-экв
234 мг	150 мг-экв	819 мг	525 мг-экв

РР - палиперидона пальмитат; РР3М - 3-месячный состав РР;

PP1M – 1-месячный состав PP.

Ниже приведены не имеющие ограничительного характера примеры для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения.

Пример 1. Методика

Популяционная фармакокинетическая модель

Всеобъемлющая популяционная фармакокинетическая (ФК) модель была разработана для палиперидона пальмитата на основе данных предыдущих исследований субъектов с шизофренией. Вкратце, популяционная ФК-модель была разработана с применением метода условной оценки первого порядка (FOCE) для оценки популяционных ФК-параметров палиперидона после введения одной и множества доз PP3M. Популяционная ФК-модель была построена с использованием данных исследования фазы I (NCT01559272) и фазы III (NCT01529515). Итоговая популяционная ФК-модель была основана на 8990 ФК-образцах, полученных от 651 пациента.

Модели для PP1M и PP3M представляли собой однокомpartmentные модели с выведением первого порядка. В подмодели всасывания PP1M некоторая часть дозы попадала в центральный compartment относительно быстро через процесс нулевого порядка. После определенного периода задержки оставшаяся часть дозы попадала в системную циркуляцию через процесс первого порядка. Подмодель всасывания PP3M состояла из 2 насыщаемых процессов всасывания.

Имитационное моделирование на основе модели

Популяционную ФК-модель применяли для моделирования определенных сценариев схемы введения.

Концентрации палиперидона в плазме моделировали на основе оценок итоговой популяционной ФК-модели с использованием профилей, полученных от 5000 пациентов. Популяция пациентов для имитационного моделирования была создана путем получения выборки с заменой демографических данных пациентов в наборе данных, использованном для разработки моделей PP1M⁴ и PP3M. ФК-имитационное моделирование выполняли в программном обеспечении NONMEM версии 7.3.0, а управление/обработку выходных данных NONMEM выполняли с использованием R 3.0.2 (NONMEM User Guides, Icon Development solutions, г. Элликотт-Сити, штат Мэриленд). Медиану популяции и 90% прогностический интервал смоделированных зависимостей концентрации в плазме от времени наносили на график и представляли графически для оценки результата.

Временные рамки введения и пропущенные дозы

- Имитационное моделирование выполняли для оценки временных рамок введения в течение:

(i) перехода от PP1M (150 или 50 мг-экв) к PP3M (525 или 175 мг-экв) на 17 неделе и с временными рамками введения ± 1 неделя; и

(ii) поддерживающей терапии PP3M (525 или 175 мг-экв) на регулярной 12 неделе и с временными рамками введения $\pm 1-3$ недели.

- Зависимости концентрации палиперидона в плазме от времени также моделировали для сценариев с пропуском дозы, когда была пропущена третья доза 525 мг-экв PP3M, и лечение реинициировали с учетом периода времени с момента последней дозы.

Таблица 4. Пересчет между мг PP и мг-экв палиперидона для PP1M и PP3M

Доза PP1M (мг PP)	Доза PP1M (мг-экв палиперидона)	Доза PP3M (мг PP)	Доза PP3M (мг-экв палиперидона)
78 мг	50 мг-экв	273 мг	175 мг-экв
117 мг	75 мг-экв	410 мг	263 мг-экв
156 мг	100 мг-экв	546 мг	350 мг-экв
234 мг	150 мг-экв	819 мг	525 мг-экв

PP – палиперидона пальмитат; PP3M – 3-месячный состав PP; PP1M – 1-месячный состав PP.

Таблица 5. Схема реинициации введения для имитационного моделирования с пропуском дозы

Временной интервал пропущенной дозы	Реиницирующее лечение
< 4 месяцев	Продолжать введение PP3M по схеме Q12W
4–9 месяцев	реинициация лечения с использованием 2 инъекций PP1M в дельтовидную мышцу с интервалом в одну неделю с последующим введением PP3M, Q12W
> 9 месяцев	150 мг-экв инъекция PP1M в дельтовидную мышцу в 1 сутки и 100 мг-экв инъекция PP1M в дельтовидную мышцу на 8 сутки, затем 3 дополнительные инъекции PP1M, а затем продолжение введения PP3M по схеме Q12W

- Кроме того, моделировали зависимость концентраций палиперидона в плазме от времени после прекращения многократных введений PP3M.

Оценка схемы Q12W в сравнении с Q13W

• Наконец, также выполняли имитационное моделирование для сравнения схем Q12W и Q13W в устойчивом состоянии с использованием PP3M, а также для демонстрации влияния реального 3-месячного дозирования (13 недель) на уровни палиперидона.

Результаты

На ФИГ. 1 переход от PP1M к PP3M на принятой по умолчанию неделе 17 ± 1 неделя обеспечивал следующий результат.

Таблица 6

Временные рамки		$C_{\text{мин}}$ (нг/мл)
+ 1 неделя 50 мг-экв PP1M сменили на дозу 175 мг-экв. PP3M	Эталон	11,6
	Модификация	10,2
-1 неделя 150 мг-экв PP1M сменили на дозу 525 мг-экв. PP3M	Эталон	58,2
	Модификация	60,2

Как показано на ФИГ. 1, переход от 50 мг-экв PP1M к 175 мг-экв PP3M на 18 неделе вместо 17 недели приводил к уменьшению $C_{\text{мин}}$ с 11,6 нг/мл до 10,2 нг/мл, а переход от 150 мг-экв PP1M к 525 мг-экв PP3M на 16 неделе вместо 17 недели приводил к увеличению $C_{\text{макс}}$ с 58,2 нг/мл до 60,2 нг/мл. Изменения концентрации в плазме являются относительно небольшими, если при переходе от PP1M к PP3M использовать вариант временных рамок ± 1 неделя.

На ФИГ. 2А-2В показано моделирование PP3M с 12-недельным интервалом дозирования. На ФИГ. 2А показано выполнение - X недельного имитационного моделирования с самой большой дозировкой PP3M 525 мг-экв для моделирования самого худшего сценария (т. е. самый большой % увеличения $C_{\text{макс}}$).

Таблица 7

525 мг-экв PP3M	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)
Эталон	56,4
Модификация (- 1 неделя)	57,1
Модификация (- 2 неделя)	58,0
Модификация (- 3 неделя)	58,8

На ФИГ. 2В показано выполнение +X недельного имитационного моделирования с наименьшей дозировкой PP3M 175 мг-экв для моделирования самого плохого сценария (т. е. самый большой % падения $C_{\text{мин}}$), поскольку наименьшая доза имеет самый короткий видимый показатель $t_{1/2}$.

Таблица 8

175 мг-экв РРЗМ	$C_{\text{мин}}$ (нг/мл)
Эталон	11,0
Модификация (+ 1 неделя)	10,3
Модификация (+ 2 недели)	9,7
Модификация (+ 3 недели)	9,0

После стабилизации дозы РРЗМ – введение 175 мг-экв РРЗМ:

1 неделя позже планового срока: $C_{\text{мин}}$ снижалась на 0,7 нг/мл;

2 недели позже планового срока: $C_{\text{мин}}$ снижалась на 1,3 нг/мл;

3 недели позже планового срока: $C_{\text{мин}}$ снижалась на 2,0 нг/мл.

После стабилизации дозы РРЗМ – введение 525 мг-экв РРЗМ:

1 неделя раньше планового срока: $C_{\text{макс}}$ увеличивалась на 0,7 нг/мл;

2 недели раньше планового срока: $C_{\text{макс}}$ увеличивалась на 1,6 нг/мл;

3 недели раньше планового срока: $C_{\text{макс}}$ увеличивалась на 2,4 нг/мл.

На ФИГ. 2В показано имитационное моделирование, проведенное с 12 неделями и максимальными возможными временными рамками+3 недели. Однако 3 месяца соответствуют 13 неделям, поэтому при имитационном моделировании показаны 3 месяца+2 недельные временные рамки. Эти изменения концентраций в плазме являются относительно небольшими и подтверждают временные рамки ± 3 недели для введения РРЗМ по схеме Q12W, что соответствует временным рамкам ± 2 недели для введения по схеме Q13W (т. е. каждые 3 месяца).

На ФИГ. 4А-4С показана прогнозируемая концентрация РРЗМ в плазме (525 мг-экв) в разные временные интервалы. Сходные результаты по палиперидону в плазме были получены при других дозировках. Концентрации палиперидона в плазме, сходные с наблюдавшимися до пропуска дозы, достигались при следующем реинициирующем лечении:

– пропуск РРЗМ < 4 месяцев: лечение реиницируется обычными инъекциями РРЗМ;

– пропуск РРЗМ от 4 до 9 месяцев: реинициация лечения с использованием 2 инъекций РР1М в дельтовидную мышцу с интервалом в одну неделю с последующим введением РРЗМ, Q12W, по схеме, описанной ниже в таблице;

Таблица 9. Схема реинициации после пропуска РРЗМ ≥ 4 месяцев, но менее 9 месяцев

Последняя доза РРЗМ	Ввести РР1М, две дозы с интервалом в неделю (в дельтовидную мышцу)		Затем ввести РРЗМ (в дельтовидную ^а или ягодичную мышцу)
	1 сутки	8 сутки	через 1 месяц после 8 суток
175 мг-экв	50 мг-экв →	50 мг-экв →	175 мг-экв
263 мг-экв	75 мг-экв →	75 мг-экв →	263 мг-экв
350 мг-экв	100 мг-экв →	100 мг-экв →	350 мг-экв
525 мг-экв	100 мг-экв →	100 мг-экв →	525 мг-экв

– пропуск РРЗМ > 9 месяцев: лечение реиницируют введением РР1М в течение 4 месяцев, а затем продолжают схему РРЗМ Q12W.

• Концентрация $\geq 7,5$ нг/мл поддерживалась до 10-14 месяцев после прекращения введения 350 и 525 мг-экв РРЗМ.

– Концентрация палиперидона 7,5 нг/мл ассоциирована с 60% заполнением рецепторов D_2 и считается необходимой для обеспечения антипсихотической эффективности⁵. Таким образом, это имитационное моделирование подтверждает реинициацию при помощи по меньшей мере 4-месячного лечения с помощью РР1М (перед переходом к РРЗМ), если пропуск поддерживающей дозы РРЗМ составляет более 9 месяцев.

Дополнительное имитационное моделирование также показывало сходный результат с другими дозировками (данные не показаны).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Схема введения инъекционного депо палиперидона пальмитата пациенту, нуждающемуся в психиатрическом лечении, который получал инъекционное депо 3-месячного палиперидона пальмитата, причем указанный пациент пропускает очередную запланированную поддерживающую дозу инъекционного депо 3-месячного палиперидона пальмитата в течение периода девяти месяцев или более, причем схема включает:

(1) внутримышечное введение в дельтовидную мышцу указанного пациента первой реинициирующей насыщающей дозы 150 мг-экв инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата;

(2) внутримышечное введение в дельтовидную мышцу указанного пациента второй реинициирующей насыщающей дозы 100 мг-экв инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата в период от около 4 суток до около 12 суток после введения указанной первой реинициирующей насыщающей дозы;

(3) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента первой реинициирующей поддерживающей дозы от 50 мг-экв до около 150 мг-экв инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата в период от около 23 суток до около 37 суток после введения указанной второй реинициирующей насыщающей дозы;

(4) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента второй реинициирующей поддерживающей дозы от около 50 мг-экв до около 150 мг-экв инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата в период от около 23 суток до около 37 суток после введения первой поддерживающей дополнительной дозы;

(5) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента третьей реинициирующей поддерживающей дозы от около 50 мг-экв до около 150 мг-экв инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата в период от около 23 суток до около 37 суток после введения второй поддерживающей дозы; и

(6) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента от около 175 мг-экв до около 525 мг-экв 3-месячного состава палиперидона пальмитата в период от около 23 суток до около 37 суток после введения третьей поддерживающей дозы инъекционного месячного палиперидона пальмитата.

2. Способ по п. 1, в котором указанному пациенту требуется

лечение психоза.

3. Способ по п. 2, в котором указанному пациенту требуется лечение шизофрении.

4. Способ по п. 2, в котором указанному пациенту требуется лечение биполярного расстройства.

5. Схема введения инъекционного депо палиперидона пальмитата пациенту, нуждающемуся в психиатрическом лечении, который получал инъекционное депо 3-месячного палиперидона пальмитата, причем указанный пациент пропускает очередную запланированную поддерживающую дозу инъекционного депо 3-месячного палиперидона пальмитата в течение периода, который равен четырем месяцам или более до девяти месяцев, причем схема включает:

(1) внутримышечное введение в дельтовидную мышцу указанного пациента первой реиницирующей насыщающей дозы инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата;

(2) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента второй реиницирующей насыщающей дозы инъекционного депо месячного палиперидона пальмитата в период от около 4 суток до около 12 суток после введения указанной первой реиницирующей насыщающей дозы; и

(3) внутримышечное введение в дельтовидную или ягодичную мышцу указанного пациента реиницирующего 3-месячного состава палиперидона пальмитата в диапазоне от около 175 мг-экв до около 525 мг-экв в период от около 23 суток до около 37 суток после введения второй реиницирующей насыщающей дозы инъекционного месячного палиперидона пальмитата,

причем указанные первую и вторую реиницирующие насыщающие дозы реиницирующего 3-месячного состава палиперидона пальмитата выбирают из представленной ниже таблицы в зависимости от величины пропущенной дозы.

Пропущенная доза	Ввести PP1M, две дозы с интервалом в неделю (в дельтовидную мышцу)		Затем ввести PP3M (в дельтовидную ^a или ягодичную мышцу)
	1 сутки	8 суток	Через 1 месяц после 8 суток
175 мг-экв	50 мг-экв →	50 мг-экв →	175 мг-экв
263 мг-экв	75 мг-экв →	75 мг-экв →	263 мг-экв
350 мг-экв	100 мг-экв →	100 мг-экв →	350 мг-экв
525 мг-экв	100 мг-экв →	100 мг-экв →	525 мг-экв

6. Способ по п. 5, в котором указанному пациенту требуется

лечение психоза.

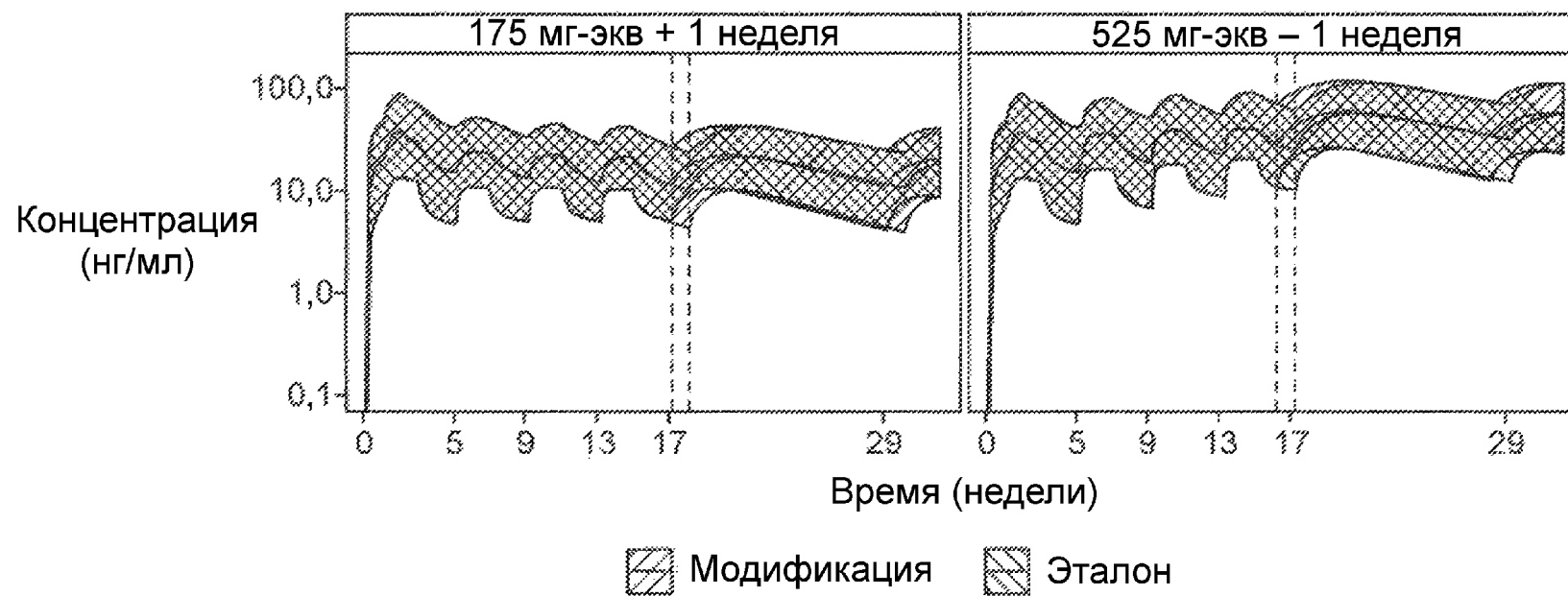
7. Способ по п. 5, в котором указанному пациенту требуется лечение шизофрении.

8. Способ по п. 5, в котором указанному пациенту требуется лечение биполярного расстройства.

По доверенности

ФИГ. 1

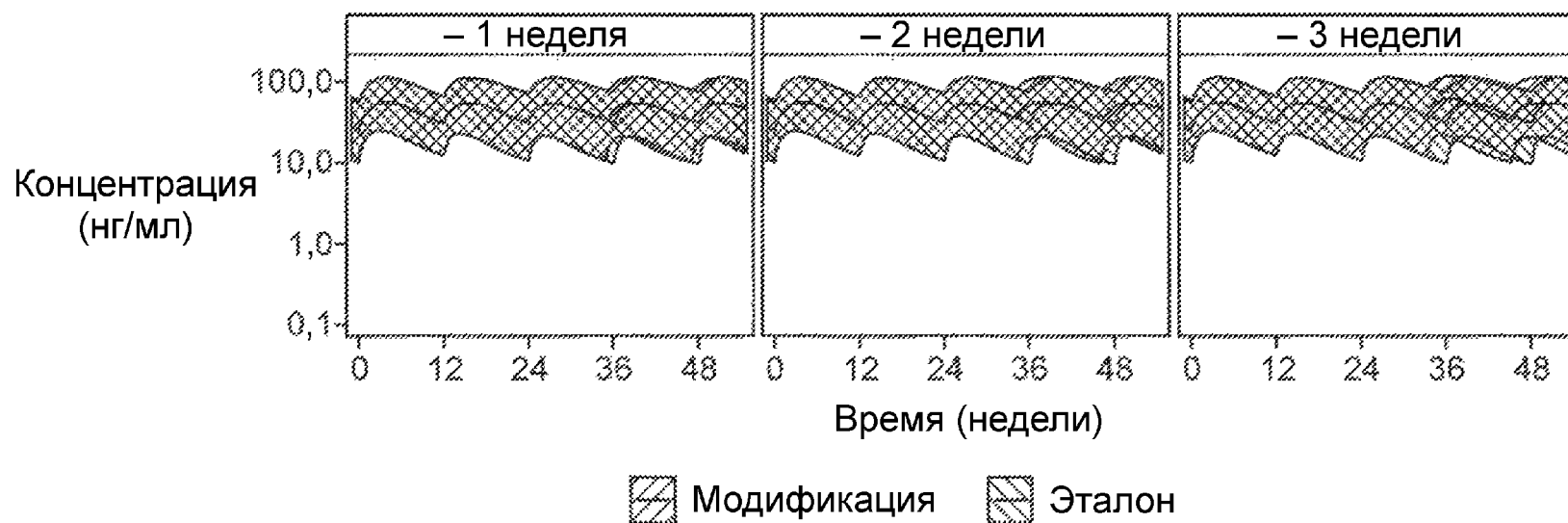
Переход от РР1М к РР3М на принятой
по умолчанию неделе 17 ± 1 неделя



ФИГ. 2А

Временные рамки введения вокруг регулярного
планового 12-недельного интервала дозирования

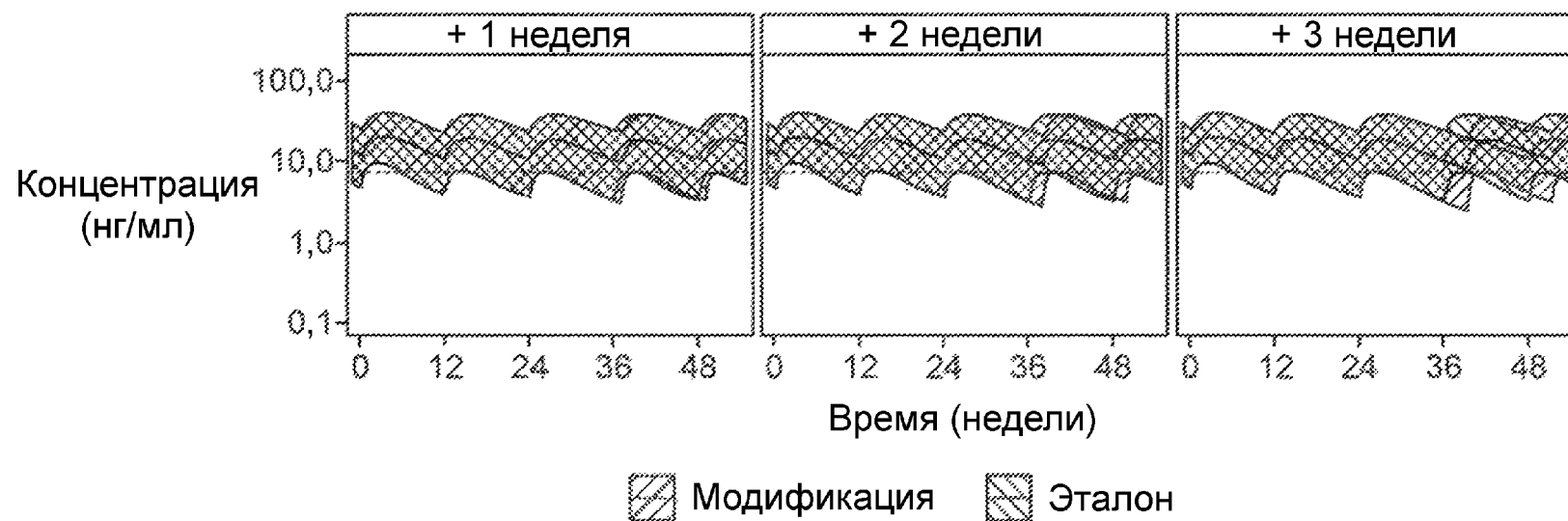
До регулярной плановой инъекции (525 мг-экв РРЗМ)



ФИГ. 2В

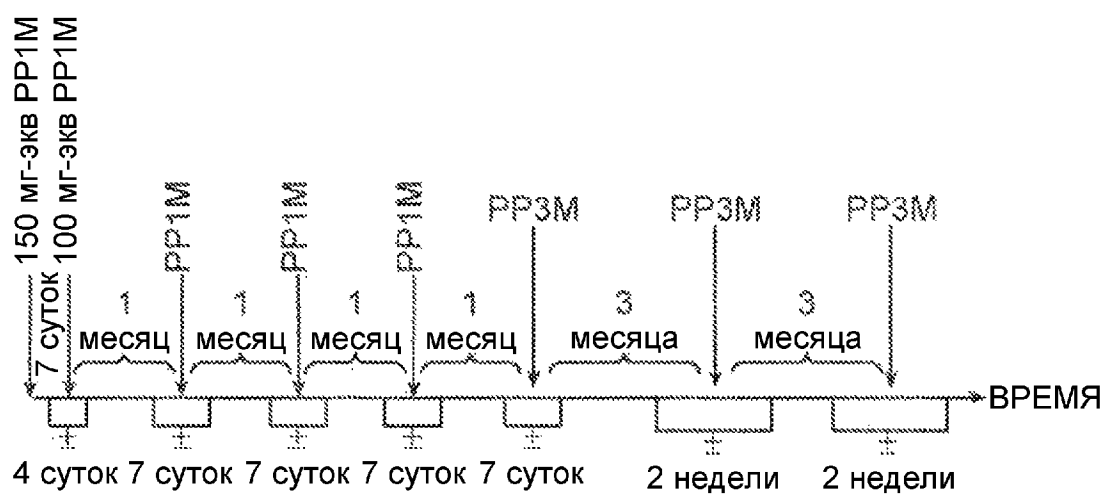
Временные рамки введения вокруг регулярного
планового 12-недельного интервала дозирования

После регулярной плановой инъекции (175 мг-экв РРЗМ)



ФИГ. 3

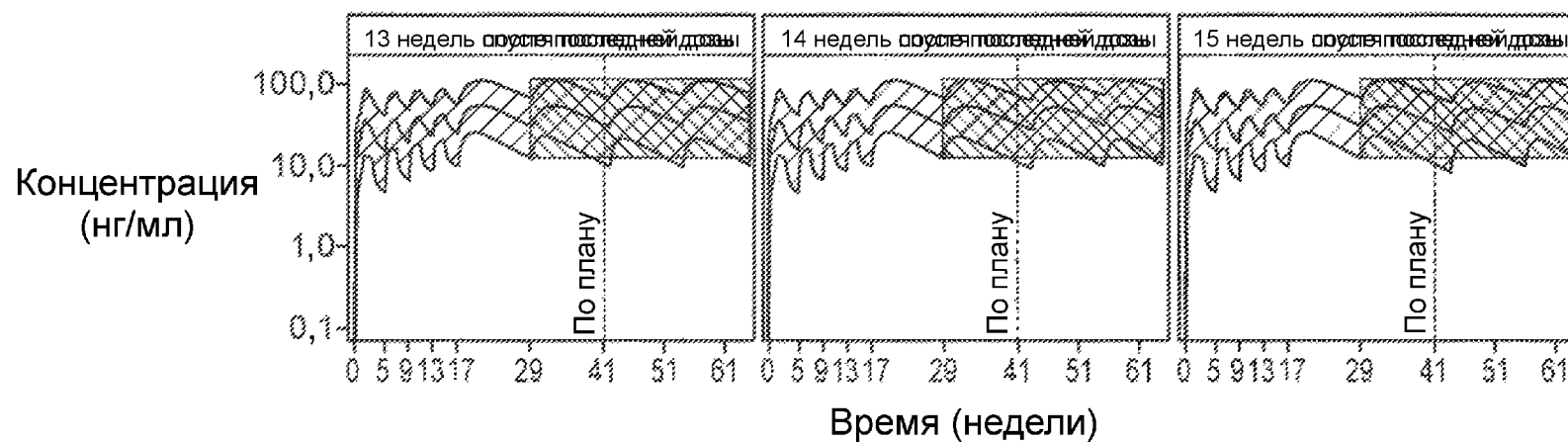
Иллюстрация временных рамок введения
для схем введения PP1M и PP3M



ФИГ. 4А

Прогнозируемая концентрация РРЗМ в плазме (525 мг-экв)

Пропуск дозы < 4 месяцев

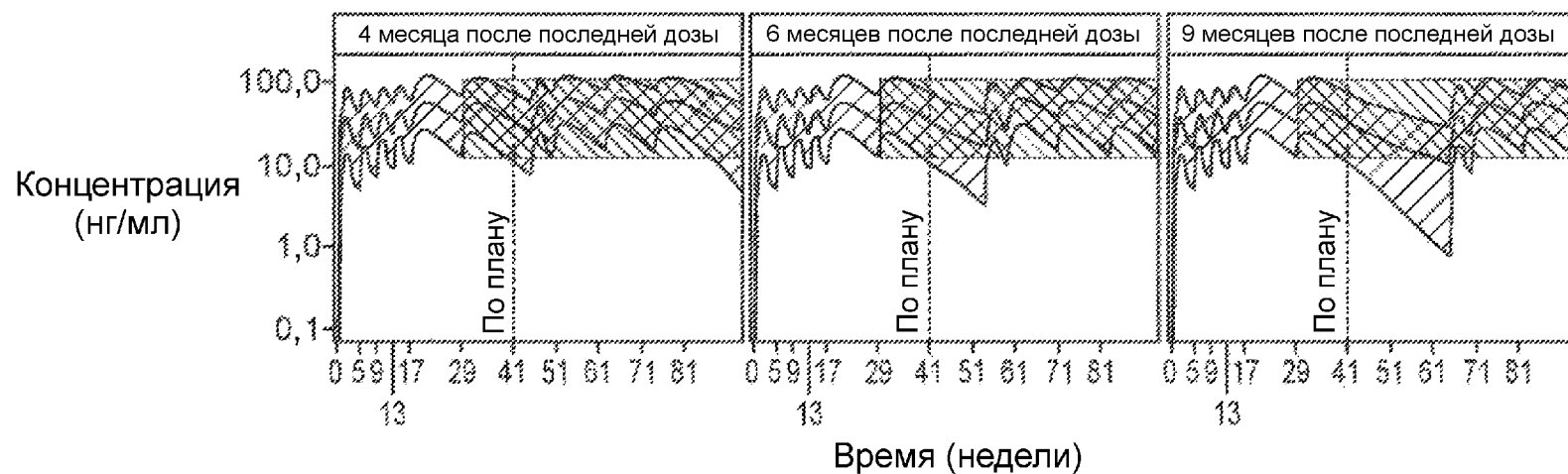


- медианные концентрации палиперидона
- ▨ прогностические интервалы
- ▩ Диапазон между минимальной и максимальной концентрациями препарата перед пропуском дозы РРЗМ

ФИГ. 4В

Прогнозируемая концентрация РРЗМ в плазме (525 мг-экв)

Пропуск дозы < 4 месяцев



- медианные концентрации палиперидона
- ▨ прогностические интервалы
- ▨ Диапазон между минимальной и максимальной концентрациями препарата перед пропуском дозы РРЗМ

ФИГ. 4С

Прогнозируемая концентрация РРЗМ в плазме (525 мг-экв)

Пропуск дозы < 4 месяцев

