

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201991485** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.11.30

(51) Int. Cl. *A61K 9/06* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2014.03.11

---

**(54) ИНЪЕКЦИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ,  
СОДЕРЖАЩАЯ ЖИДКИЙ НОСИТЕЛЬ С ВЫСОКОЙ ВЯЗКОСТЬЮ**

---

(31) 61/776,336; 61/798,874; 61/824,827

(32) 2013.03.11; 2013.03.15; 2013.05.17

(33) US

(62) 201591560; 2014.03.11

(71) Заявитель:  
ДЬЮРЕКТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Райт Джереми К., Тамраз Уилма,  
Леонард Джон Дж., Гибсон Джон В.,  
Бранем Кит Э. (US), Шьобекк  
Стефания (SE), Бойд Брукс, Рубино  
Кристофер М. (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Билык А.В., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Дмитриев А.В. (RU)

---

(57) Раскрыт препарат носителя для контролируемого высвобождения инъекционных лекарственных средств. Препарат содержит фармацевтический активный агент, материал жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), такой как сахарозы ацетат изобутират, полимер на основе молочной кислоты, такой как поли(молочная кислота)(гликолевая кислота), и органический растворитель, который поддерживает композицию в монофазной форме при 25°C и давлении, равном 1 атм. Лекарственное средство высвобождается при введении таким образом, что менее 10% (например, 2-8%) лекарственного средства высвобождается в течение первых 5 ч; 10-80% лекарственного средства высвобождается в течение периода от 5 ч до 7 дней после введения и 10-40% лекарственного средства постепенно высвобождается в течение периода от 7 до 28 дней после начального введения. Лекарственное средство может быть агентом против шизофрении для инъекционного введения.

---

**A1**

**201991485**

**201991485**

**A1**

# **ИНЪЕКЦИОННАЯ КОМПОЗИЦИЯ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СОДЕРЖАЩАЯ ЖИДКИЙ НОСИТЕЛЬ С ВЫСОКОЙ ВЯЗКОСТЬЮ**

## **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[001] Данная заявка по условиям 35 U.S.C. §119(e) заявляет приоритет Предварительной заявки США № 61/776336, поданной 11 марта 2013 года; Предварительной заявки США № 61/798874, поданной 15 марта 2013 года; и Предварительной заявки США № 61/824827, поданной 17 мая 2013 года; описание которых явно включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

## **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

[002] Композиции, которые обеспечивают контролируемую доставку фармацевтических активного агента предлагают несколько преимуществ. Например, контролируемая доставка может снизить или устранить потребность в повторном введении. Кроме того, биоразлагаемые матрицы для доставки лекарственных средств полезны, поскольку они устраняют необходимость в извлечении устройства, в котором исчерпан запас лекарственного средства.

[003] Несоблюдение предписаний врача распространено в случае лечения с пероральным введением медикаментов, например, при лечении шизофрении и/или биполярного расстройства. Например, лечение психоза крайне затруднено. На пациентов вообще нельзя полагаться в том, что касается введения дозы или выполнения инструкций относительно дозы. Кроме того, установлено, что риск рецидива может существенно возрастать у пациентов, не соблюдающих предписания врача. Таким образом, менее сложное введение и менее частое введение является предпочтительным. Лекарственные средства пролонгированного действия, например, антипсихотические лекарственные средства, обладают несколькими преимуществами по сравнению с таблетками для перорального применения короткого действия или агентами для в/м введения, при введении, например, для лечения хронической шизофрении и/или биполярного расстройства, например, гарантия соблюдения предписаний врача

приводит к уменьшению рецидивов и повторной госпитализации. И наоборот, некоторые из существующих продуктов длительного действия (например, препарат для инъекций длительного действия Risperdal Consta®) требуют дополнения, например рисперидоном, для перорального применения в начале в/м введения и в случае пропущенной дозы, за счет 3-недельной задержки между моментом введения дозы и началом высвобождения лекарственного средства.

[004] Все на сегодняшний день одобренные или находящиеся в стадии разработки инъекционные антипсихотические лекарственные средства длительного действия вводят внутримышечно, что связано с недостатками в виде боли в месте инъекции и, для данного класса лекарственных средств, более существенной потенциальной проблемой безопасности случайного сосудистого контакта, что ведет к системному воздействию токсических уровней лекарственного средства. Эта проблема была недавно обнаружена в процессе разработки инъекционной формы Zyprexa® (оланзапин) длительного действия, когда после инъекции наблюдались чрезмерная седация и даже случаи комы. И наоборот, лекарственные формы, которые обладают потенциалом подкожного (п/к) введения, смягчают указанную потенциальную проблему безопасности.

[005] Как отмечалось выше, внутримышечное введение вообще является болезненным и требует очень большой иглы. Например, палиперидона пальмитат (торговая марка Invega Sustenna) требует иглы длиной 1 дюйм для пациентов с массой тела < 90 кг и длиной 1,5 дюйма для пациента с массой тела более 90 кг. Это может вызвать психологический стресс, особенно у психотического пациента, и может приводить к сложностям с введением и несоблюдению предписаний врача. Таким образом, подкожное введение является предпочтительным.

[006] Некоторые терапевтические средства длительного действия требуют нагрузочной дозы в начале лечения, чтобы достичь надлежащего профиля высвобождения. Нагрузочная доза является добавочной дозой, которую вводят на ранних стадиях схемы лечения для компенсации неадекватного контроля над уровнем в плазме до того, как препарат с пролонгированным высвобождением достигнет стационарной фазы. Нагрузочные дозы могут вводиться перорально или инъекционно. Нагрузочные дозы нежелательны, особенно у психотических

пациентов, поскольку они могут приводить к дополнительной тревожности, возбуждению или несоблюдению предписаний врача касательно лечения. Примером терапевтического средства, требующего нагрузочной дозы, является палиперидона пальмитат (торговая марка Invega Sustenna). В случае палиперидона пальмитата, через неделю после начальной инъекции, пациенту часто вводят еще одну инъекцию перед переходом к введению 1 раз в месяц.

[007] Однако по-прежнему существует потребность в композициях и способах, которые обеспечивали бы воспроизводимую, контролируруемую доставку фармацевтических активных агентов с низкой токсичностью. Соответственно, по-прежнему существует потребность в способах получения таких композиций, которые обеспечивали бы воспроизводимую, контролируемую доставку фармацевтических активных агентов с низкой токсичностью.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[008] Некоторые неограничивающие аспекты описания изобретения приведены ниже:

1. Композиция, содержащая:

от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, нерастворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере;

полимер на основе молочной кислоты, который представляет собой поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую концевую алкоксигруппу, причем молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) составляет более чем 65:35; и

органический растворитель.

2. Композиция согласно аспекту 1, отличающаяся тем, что средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты варьирует в диапазоне от 1000 Дальтон до 30000 Дальтон.

3. Композиция согласно любому из аспектов 1 и 2, отличающаяся тем, что средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты варьирует в диапазоне от 4000 Дальтон до 15000 Дальтон.

4. Композиция согласно любому из аспектов 1-3, отличающаяся тем, что молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) составляет по меньшей мере 70:30.

5. Композиция, содержащая:

От 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере;

полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу, причем средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты варьирует в диапазоне от 5000 Дальтон до 30000 Дальтон, от 6000 Дальтон до 30000 Дальтон или от 7000 Дальтон до 30000 Дальтон; и

органический растворитель.

6. Композиция согласно аспекту 5, отличающаяся тем, что средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты варьирует в диапазоне от 5000 Дальтон до 15000 Дальтон, от 6000 Дальтон до 15000 Дальтон или от 7000 Дальтон до 15000 Дальтон.

7. Композиция согласно любому из аспектов 1-6, отличающаяся тем, что дополнительно содержит фармацевтический активный агент.

8. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент;

от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере;

полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу; и

органический растворитель.

9. Композиция, содержащая:

частицы, содержащие фармацевтический активный агент, причем медианный размер частиц, по данным лазерной дифракции, варьирует от 0,5 мкм до 10 мкм или от 0,2 мкм до 10 мкм;

от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере;

полимер на основе молочной кислоты; и

органический растворитель.

10. Облученная гамма-лучами композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент; и

при этом облученная гамма-лучами композиция дополнительно содержит:

от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере;

полимер на основе молочной кислоты; и

органический растворитель.

11. Композиция согласно любому из аспектов 8-10, отличающаяся тем, что средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты варьирует в диапазоне от 1000 Дальтон до 30000 Дальтон.

12. Композиция согласно любому из аспектов 8-11, отличающаяся тем, что средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты варьирует в диапазоне от 4000 Дальтон до 15000 Дальтон.

13. Композиция согласно любому из аспектов 7-12, отличающаяся тем, что растворимость фармацевтического активного агента в композиции при 25°C составляет менее чем около 10 мг/мл.

14. Композиция согласно любому из аспектов 7-13, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент содержит по меньшей мере один член, выбранный из пептида, белка, антитела, углевода, молекулы небольшого размера, нуклеиновой кислоты и нуклеозида.

15. Композиция согласно любому из аспектов 7-14, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент содержит антипсихотический агент, экзенатид или GLP-1.

16. Композиция согласно любому из аспектов 7-15, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент содержит атипичный антипсихотический агент.

17. Композиция согласно любому из аспектов 7-16, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент содержит по меньшей мере один член, выбранный из хлорпромазина, флуфеназина, мезоридазина, перфеназина, прохлорперазина, промазина, тиоридазина, сульфоридазина, трифторперазина, молиндона, азаперона, бенперидола, дроперидола, галоперидола, флупентиксола, хлорпротиксена, тиотиксена, зуклопентиксола, флуспирилена, пенфлуридола, пимозида, локсапина, мелперона, сертиндола, ципразидона, сульпирида, ремоксиприда, амисульприда, клозапина, оланзапина, кетиапина, арипипразола, рисперидона, палиперидона, зотепина, амисульприда, азенапина, илоперидона, луразидона, каннабидиола, тетраеназина и L-теанина, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый эфир.

18. Композиция согласно любому из аспектов 7-17, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент включает рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый эфир.

19. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент, который является рисперидоном или его фармацевтически приемлемой солью;

неполимерный, не растворимый в воде материал жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25 °C и давлении, равном 1 атмосфере, полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу, и органический растворитель в соотношении, достаточном, чтобы поддерживать терапевтически эффективную концентрацию в плазме рисперидона или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода по меньшей мере 7 дней при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку.

20. Композиция согласно аспекту 19, отличающаяся тем, что период составляет по меньшей мере 14 дней.

21. Композиция согласно аспекту 19, отличающаяся тем, что период составляет по меньшей мере 21 день.

22. Композиция согласно аспекту 19, отличающаяся тем, что период составляет по меньшей мере 28 дней.

23. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент, который является рисперидоном или его фармацевтически приемлемой солью;

неполимерный, не растворимый в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25 °C и давлении, равном 1 атмосфере, полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу, и органический растворитель в таком соотношении, что при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку, количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, обеспечивает площадь под кривой (AUC) (0-1 день), которая составляет менее 10%, например, менее чем 5% AUC (0-28 дней).

24. Композиция согласно любому из аспектов 19-23, отличающаяся тем, что средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты варьирует в диапазоне от 1000 Дальтон до 30000 Дальтон.

25. Композиция согласно любому из аспектов 19-24, отличающаяся тем, что средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты варьирует в диапазоне от 4000 Дальтон до 15000 Дальтон.

26. Композиция согласно любому из аспектов 7-25, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент содержит частицы, медианный размер которых, по данным лазерной дифракции, варьирует от 0,1 мкм до 100 мкм.

27. Композиция согласно любому из аспектов 7-26, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент содержит частицы, медианный размер которых, по данным лазерной дифракции, варьирует от 0,5 мкм до 10 мкм.

28. Композиция согласно любому из аспектов 7-27, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент содержит частицы, медианный размер которых, по данным лазерной дифракции, варьирует от 0,5 мкм до 7 мкм.

29. Композиция согласно любому из аспектов 7-28, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент присутствует в количестве, варьирующем от 1 масс.% до 50 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.

30. Композиция согласно любому из аспектов 1-29, отличающаяся тем, что МЖНВВ присутствует в количестве, варьирующем от 30 масс.% до 60 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.

31. Композиция согласно любому из аспектов 1-30, отличающаяся тем, что МЖНВВ содержит по меньшей мере один член, выбранный из сахарозы ацетата изобутирата, стеаратного эфира, пропиленгликоля, глицерила, диэтиламиноэтила, гликоля, стеаратного амида, амида длинноцепочечной жирной кислоты, N,N'-этилен дистеарамида, стеарамида моноэтаноламина (МЭА), стеарамида диэтаноламина (ДЭА), этилен бистеарамида, кокоamina оксида, длинноцепочечного жирного спирта, цетилового спирта, стеарилового спирта, длинноцепочечного сложного эфира, миристилмиристата, бегениэруката, глицерилфосфата и ацетилованного дистеарата сахарозы.

32. Композиция согласно любому из аспектов 1-31, отличающаяся тем, что МЖНВВ содержит сахарозы ацетат изобутират.

33. Композиция согласно любому из аспектов 1-32, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты присутствует в количестве,

варьирующем от 1 масс.% до 50 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.

34. Композиция согласно любому из аспектов 1-33, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты присутствует в количестве, варьирующем от 5 масс.% до 30 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.

35. Композиция согласно любому из аспектов 1-34, отличающаяся тем, что растворитель содержит гидрофильный растворитель.

36. Композиция согласно любому из аспектов 1-35, отличающаяся тем, что растворяющая способность растворителя составляет более чем 20%.

37. Композиция согласно любому из аспектов 1-36, отличающаяся тем, что растворитель содержит по меньшей мере один член, выбранный из N-метилпирролидона (НМП), диметилсульфоксида (ДМСО), пропиленкарбоната (ПК), бензилового спирта (БС), бензилбензоата (ББ), диметилацетамида, триглицерида каприловой/каприновой кислоты, полиоксиэтиленового эфира 12-гидроксистеариновой кислоты, этанола, этиллактата, гликофуrolа, пропиленгликоля, ацетона, метилацетата, этилацетата, метилэтилкетона, триацетина, диметилформаида, тетрагидрофурана, капролактама, децилметилсульфоксида, олеиновой кислоты, токоферола, линолевой кислоты, олеиновой кислоты, рицинолевой кислоты, пирролидона, диэтилфталата, изопропилиденглицерина и 1-додецилазациклогептан-2-она.

38. Композиция согласно любому из аспектов 1-37, отличающаяся тем, что растворитель содержит по меньшей мере один член, выбранный из N-метилпирролидона (НМП), диметилсульфоксида (ДМСО), пропиленкарбоната (ПК), бензилбензоата (ББ), диметилацетамида, триглицерида каприловой/каприновой кислоты, полиоксиэтиленового эфира 12-гидроксистеариновой кислоты, этанола, этиллактата, гликофуrolа, пропиленгликоля, ацетона, метилацетата, этилацетата, метилэтилкетона, триацетина, диметилформаида, тетрагидрофурана, капролактама, децилметилсульфоксида, олеиновой кислоты, токоферола, линолевой кислоты, олеиновой кислоты, рицинолевой кислоты, пирролидона, диэтилфталата, изопропилиденглицерина и 1-додецилазациклогептан-2-она.

39. Композиция согласно любому из аспектов 1-38, отличающаяся тем, что растворитель содержит N-метилпирролидон.

40. Композиция согласно любому из аспектов 1-39, отличающаяся тем, что растворитель содержит ДМСО.

41. Композиция согласно любому из аспектов 1-40, отличающаяся тем, что растворитель содержит пропиленкарбонат.

42. Композиция согласно любому из аспектов 1-41, отличающаяся тем, что растворитель присутствует в количестве, варьирующем от 10 масс.% до 60 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.

43. Композиция согласно любому из аспектов 1-42, отличающаяся тем, что растворитель присутствует в количестве, варьирующем от 10 масс.% до 40 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.

44. Композиция согласно любому из аспектов 4-43, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты содержит гомополимер.

45. Композиция согласно любому из аспектов 4-44, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты содержит сополимер.

46. Композиция согласно любому из аспектов 4-45, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты содержит поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту).

47. Композиция согласно аспекту 46, отличающаяся тем, что молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) варьирует от 100:0 до 40:60.

48. Композиция согласно аспекту 46, отличающаяся тем, что молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) варьирует от 95:5 до 60:40.

49. Композиция, содержащая:

от 5 масс.% до 20 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, частиц, содержащих фармацевтический активный агент, который является рisperидоном или его фармацевтически приемлемой солью, причем медианный размер частиц, по данным лазерной дифракции, варьирует от 0,5 мкм до 7 мкм;

от 30 масс.% до 60 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой

вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере, причем МЖНВВ является сахарозы ацетатом изобутиратом;

от 5 масс.% до 30 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, полимера на основе молочной кислоты, который представляет собой поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую концевую алкоксигруппу, причем молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) варьирует от 95:5 до 60:40, и, при этом, средневзвешенная молекулярная масса поли(молочной кислоты)(гликолевой кислоты) варьирует от 4000 Дальтон до 15000 Дальтон; и

от 10 масс.% до 50 масс.% или от 10 масс.% до 40 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, растворителя, который представляет собой по меньшей мере один член, выбранный из N-метилпирролидона, пропиленкарбоната и диметилсульфоксида.

50. Композиция согласно любому из аспектов 1-49, отличающаяся тем, что представляет собой облученную гамма-лучами композицию.

51. Композиция согласно аспекту 50, отличающаяся тем, что после хранения в течение 150 дней при 37°C, средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты в облученной гамма-лучами композиции составляет по меньшей мере 90% от средневзвешенной молекулярной массы полимера на основе молочной кислоты в другой идентичной композиции, которая не была облучена гамма-лучами перед хранением в течение 150 дней при 37°C.

52. Композиция согласно аспекту 50, отличающаяся тем, что средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты в композиции после хранения в течение 150 дней при 37°C составляет по меньшей мере 50% от средневзвешенной молекулярной массы полимера на основе молочной кислоты непосредственно перед облучением гамма-лучами.

53. Композиция согласно любому из аспектов 1-52, отличающаяся тем, что соотношение массы МЖНВВ, полимера на основе молочной кислоты и растворителя варьирует от 1:0,25-0,5:0,4-0,8.

54. Композиция согласно любому из аспектов 1-53, отличающаяся тем, что МЖНВВ, полимер на основе молочной кислоты и растворитель являются монофазными в условиях хранения при 25°C в течение 7 дней.

55. Композиция согласно любому из аспектов 1-54, отличающаяся тем, что МЖНВВ, полимер на основе молочной кислоты и растворитель являются монофазными в условиях хранения при 25°C в течение 1 месяца.

56. Композиция согласно любому из аспектов 1-55, отличающаяся тем, что вязкость композиции составляет менее чем 5000 сП при скорости сдвига 50 с<sup>-1</sup> и температуре 25°C.

57. Композиция согласно любому из аспектов 1-56, отличающаяся тем, что вязкость композиции составляет менее чем 3000 сП при скорости сдвига 100 с<sup>-1</sup> и температуре 25°C.

58. Композиция согласно любому из аспектов 1-57, отличающаяся тем, что вязкость композиции варьирует от 50 сП до 2000 сП при скорости сдвига 150 с<sup>-1</sup> и температуре 25°C.

59. Композиция согласно любому из аспектов 1-58, отличающаяся тем, что вязкость композиции варьирует от 500 сП до 1500 сП при скорости сдвига 200 с<sup>-1</sup> и температуре 25°C.

60. Композиция согласно любому из аспектов 1-59, отличающаяся тем, что дополнительно содержит по меньшей мере один член, выбранный из повышающих вязкость агентов, антиоксидантов, консервантов и стабилизаторов частиц.

61. Композиция согласно любому из аспектов 1-60, отличающаяся тем, что дополнительно содержит по меньшей мере один член, выбранный из рицинолевой кислоты и блок-сополимера полиоксиэтилена-полиоксипропилена.

62. Композиция согласно любому из аспектов 1-61, отличающаяся тем, что содержит фармацевтический активный агент, причем если 2 мл композиции поместить в вертикальный флакон емкостью 2 мл на 10 месяцев при 5°C, разница между концентрацией в верхней части и концентрацией в нижней части, деленная на начальную концентрацию, составляет менее 35%,

и, при этом, концентрация в верхней части представляет собой концентрацию фармацевтического активного агента в верхних 10% композиции в вертикальном флаконе емкостью 2 мл после хранения в течение 10 месяцев,

при том что концентрация в нижней части представляет собой концентрацию фармацевтического активного агента в нижних 10% композиции в вертикальном флаконе емкостью 2 мл после хранения в течение 10 месяцев, и

причем начальная концентрация представляет собой концентрацию фармацевтического активного агента в композиции перед хранением в течение 10 месяцев.

63. Композиция согласно аспекту 62, отличающаяся тем, что разница между концентрацией в верхней части и концентрацией в нижней части, деленная на начальную концентрацию, составляет менее 15%.

64. Композиция согласно аспекту 62, отличающаяся тем, что разница между концентрацией в верхней части и концентрацией в нижней части, деленная на начальную концентрацию, составляет менее 10%.

65. Композиция согласно любому из аспектов 1-64, отличающаяся тем, что содержит фармацевтический активный агент, причем при подкожном введении композиции в виде однократной дозы, медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции за 4 недели после введения пациенту-человеку, варьирует от 20% до 100% или от 20% до 75% от общего количества фармацевтического активного агента во введенной композиции.

66. Композиция согласно любому из аспектов 1-65, отличающаяся тем, что содержит фармацевтический активный агент, причем если композицию поместить в фосфатно-солевой буфер при 37°C, количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции за 4 недели нахождения в фосфатно-солевом буфере, варьирует от 20% до 100% от общего количества фармацевтического активного агента в композиции.

67. Композиция согласно любому из аспектов 1-66, отличающаяся тем, что содержит фармацевтический активный агент, причем при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку, медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из

композиции, обеспечивает AUC (0-1 день), которая составляет менее чем 20% AUC (0-28 дней).

68. Композиция согласно аспекту 67, отличающаяся тем, что при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку, медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, обеспечивает AUC (0-1 день), которая составляет менее 10% AUC (0-28 дней).

69. Композиция согласно любому из аспектов 1-68, отличающаяся тем, что содержит фармацевтический активный агент, причем при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку, медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, обеспечивает AUC (0-1 день), которая составляет менее 10% AUC<sub>inf</sub>.

70. Композиция согласно любому из аспектов 1-69, отличающаяся тем, что содержит фармацевтический активный агент, причем если композицию поместить в фосфатно-солевой буфер при 37°C, количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции в течение 24 часов после помещения в фосфатно-солевой буфер, составляет менее 10% количества, высвобождающегося в течение 28 дней.

71. Композиция согласно аспекту 70, отличающаяся тем, что количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося в течение 28 дней после помещения в фосфатно-солевой буфер при 37°C, составляет более 30% или более 50% от общего количества фармацевтического активного агента в композиции.

72. Композиция согласно любому из аспектов 1-71, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты содержит концевую алкоксигруппу, которая состоит из 8-24 атомов углерода.

73. Композиция согласно аспекту 72, отличающаяся тем, что концевая алкоксигруппа состоит из 12 атомов углерода.

74. Композиция согласно любому из аспектов 9 и 10, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты инициирован членом, выбранным из жирного спирта и диола.

75. Композиция согласно любому из аспектов 9 и 10, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты иницирован 1,6-гександиолом.

76. Композиция согласно любому из аспектов 9 и 10, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты иницирован додеканолом.

77. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент, который является рисперидоном или его фармацевтически приемлемой солью;

средства для расширения профиля высвобождения фармацевтического активного агента при введении композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

78. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент, который является рисперидоном или его фармацевтически приемлемой солью;

средства для уменьшения осаждения фармацевтического активного агента в композиции.

79. Дозированная лекарственная форма, содержащая композицию согласно любому из аспектов 1-78, причем композиция содержит фармацевтический активный агент, и при этом дозированная лекарственная форма содержит от 10 мг до 500 мг фармацевтического активного агента.

80. Дозированная лекарственная форма согласно аспекту 79, отличающаяся тем, что композиция находится во флаконе.

81. Дозированная лекарственная форма согласно аспекту 79, отличающаяся тем, что композиция находится в шприце.

82. Дозированная лекарственная форма согласно аспекту 79, отличающаяся тем, что композиция находится в безыгольном инжекторе.

83. Емкость, содержащая композицию согласно любому из аспектов 1-78, отличающаяся тем, что композиция содержит фармацевтический активный агент.

84. Безыгольный инжектор, содержащий композицию согласно любому из аспектов 1-78, причем композиция содержит фармацевтический активный агент.

85. Безыгольный инжектор согласно аспекту 84, отличающийся тем, что безыгольный инжектор дополнительно содержит капсулу лекарственного средства.

86. Безыгольный инжектор согласно аспекту 85, отличающийся тем, что капсула лекарственного средства является прозрачной.

87. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 85 и 86, отличающийся тем, что капсула лекарственного средства закрыта на одном конце поршнем.

88. Безыгольный инжектор согласно аспекту 87, отличающийся тем, что поршень содержит полимер.

89. Безыгольный инжектор согласно аспекту 87, отличающийся тем, что поршень содержит политетрафторэтилен.

90. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 85 и 87-89, отличающийся тем, что капсула лекарственного средства по меньшей мере частично является прозрачной.

91. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 85-90, отличающийся тем, что капсула лекарственного средства содержит стекло.

92. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 85-88, отличающийся тем, что капсула лекарственного средства содержит прозрачный полимер.

93. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 88-92, отличающийся тем, что прозрачная часть капсулы лекарственного средства не меняет цвет при облучении гамма-лучами.

94. Безыгольный инжектор согласно аспекту 91, отличающийся тем, что стекло включает боросиликатное стекло.

95. Безыгольный инжектор согласно аспекту 91, отличающийся тем, что стекло обработано для усиления ионного обмена.

96. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 85-95, отличающийся тем, что капсула лекарственного средства предварительно заполнена.

97. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 84-96, отличающийся тем, что безыгольный инжектор является одноразовым и поддается утилизации.

98. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 84-97, отличающийся тем, что капсула лекарственного средства содержит по меньшей мере одно выходное отверстие для инъекции.

99. Безыгольный инжектор согласно аспекту 98, отличающийся тем, что по меньшей мере одно выходное отверстие для инъекции закрыто в течение хранения герметично укупоривающим элементом.

100. Безыгольный инжектор согласно аспекту 99, отличающийся тем, что герметично укупоривающий элемент прочно держится на выходном отверстии для инъекции с помощью уплотнения стыка.

101. Безыгольный инжектор согласно аспекту 100, отличающийся тем, что уплотнение стыка должно быть удалено перед использованием.

102. Безыгольный инжектор согласно аспекту 101, отличающийся тем, что уплотнение стыка соединено с капсулой лекарственного средства по меньшей мере одним элементом, выбранным из:

ломкого соединителя,  
винтового соединителя,  
штыкового соединителя, и  
соединителя Люэра.

103. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 84-102, отличающийся тем, что дополнительно содержит пусковой механизм.

104. Безыгольный инжектор согласно аспекту 103, отличающийся тем, что пусковой механизм приводится в действие нажатием по меньшей мере на одно выходное отверстие для инъекции против целевой поверхности для инъекции.

105. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 84-104, отличающийся тем, что дополнительно содержит предохранительный механизм, который гарантирует, что устройство не будет приведено в действие преждевременно.

106. Безыгольный инжектор согласно аспекту 105, отличающийся тем, что предохранительный механизм гарантирует, что устройство не будет приведено в действие до удаления уплотнения стыка.

107. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 84-106, отличающийся тем, что дополнительно содержит автономный источник питания.

108. Безыгольный инжектор согласно аспекту 107, отличающийся тем, что автономный источник питания содержит по меньшей мере один член, выбранный из:

сжатой механической пружины,  
сжатого газа,  
пиротехнического заряда, и  
аккумулятора.

109. Безыгольный инжектор согласно любому из аспектов 107 и 108, отличающийся тем, что дополнительно содержит шток, который при приведении источником питания пускового механизма в действие, пересекает промежуток и далее ударяет по поршню, создавая резкий скачок давления в композиции.

110. Безыгольный инжектор согласно аспекту 109, отличающийся тем, что вынуждающее усилие со стороны источника питания, масса штока, длина промежутка, механические свойства поршня и размер выходного отверстия для инъекции выбраны таким образом, что в процессе применения при более чем 90% инъекций подкожно вводится более чем 90% композиции.

111. Способ уменьшения разделения фаз, включающий сочетание:  
фармацевтического активного агента,

неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере;

полимера на основе молочной кислоты; и  
органического растворителя;

с получением таким образом композиции, которая определена в любом из аспектов 1-78 и содержит фармацевтический активный агент.

112. Способ уменьшения разделения фаз, включающий сочетание: фармацевтического активного агента со средствами для уменьшения разделения фаз.

113. Способ согласно аспекту 112, отличающийся тем, что фармацевтический активный агент включает рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль.

114. Способ согласно любому из аспектов 112 и 113, отличающийся тем, что фармацевтический активный агент содержит частицы, медианный размер которых, по данным лазерной дифракции, варьирует от 0,2 мкм до 7 мкм или от 0,5 мкм до 7 мкм.

115. Способ улучшения воспроизводимости профиля высвобождения, включающий сочетание:

фармацевтического активного агента,

неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере;

полимера на основе молочной кислоты; и

органического растворителя;

с получением таким образом композиции, которая определена в любом из аспектов 1-78 и содержит фармацевтический активный агент.

116. Способ введения фармацевтического активного агента, включающий: введение эффективного количества композиции, которая определена в любом из аспектов 1-78 и содержит фармацевтический активный агент, пациенту, нуждающемуся в этом.

117. Способ согласно аспекту 116, отличающийся тем, что композиция содержит от 0,1 мг до 500 мг фармацевтического активного агента.

118. Способ согласно любому из аспектов 116 и 117, отличающийся тем, что композицию вводят в количестве, варьирующем от 0,05 мл до 10 мл.

119. Способ согласно любому из аспектов 116-118, отличающийся тем, что уровень в плазме крови пациента фармацевтического активного агента и любых его метаболитов спустя 28 дней после введения составляет по меньшей мере 5 нг/мл.

120. Способ согласно любому из аспектов 116-119, отличающийся тем, что Стах фармацевтического активного агента варьирует от 5 нг/мл до 300 нг/мл.

121. Способ согласно любому из аспектов 116-120, отличающийся тем, что соотношение  $C_{max}$  к  $C_{min}$  для фармацевтического активного агента, как измерено за 28 дней после введения, варьирует от 2 до 40.

122. Способ согласно любому из аспектов 116-121, отличающийся тем, что соотношение  $C_{max}$  к  $C_{min}$  для фармацевтического активного агента, по данным измерения спустя 21 день после введения, варьирует от 2 до 40.

123. Способ согласно любому из аспектов 116-122, отличающийся тем, что соотношение  $C_{max}$  к  $C_{min}$  для фармацевтического активного агента, по данным измерения спустя 14 дней после введения, варьирует от 2 до 40.

124. Способ согласно любому из аспектов 116-123, отличающийся тем, что количество фармацевтического активного агента, доставленное в плазму крови за 24 часа после подкожного введения, варьирует от 0,5% до 15% от общего введенного количества фармацевтического активного агента.

125. Способ согласно любому из аспектов 116-124, отличающийся тем, что количество фармацевтического активного агента, доставленное в плазму крови за 4 недели после подкожного введения, варьирует от 20% до 100% или от 20% до 75% от общего введенного количества фармацевтического активного агента.

126. Способ согласно любому из аспектов 116-125, отличающийся тем, что количество фармацевтического активного агента, доставленное в плазму крови за 24 часа после подкожного введения, деленное на количество фармацевтического активного агента, доставленное за 4 недели после введения, варьирует от 0,05 до 0,15.

127. Способ согласно любому из аспектов 116-126, отличающийся тем, что введение включает подкожное введение композиции.

128. Способ согласно любому из аспектов 116-127 отличающийся тем, что фармацевтический активный агент является агентом против шизофрении, и способ является способом лечения по меньшей мере одного из шизофрении и биполярного расстройства.

129. Способ согласно аспекту 128, отличающийся тем, что агент против шизофрении включает рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль.

130. Способ, включающий:

влажный помол фармацевтического активного агента в водном растворе при температуре менее 20°C, с получением смолотого фармацевтического активного агента;

выдерживание смолотого фармацевтического активного агента при температуре менее 5°C; и

лиофилизацию смолотого фармацевтического активного агента, с получением лиофилизированного фармацевтического активного агента с медианным размером частиц, по данным лазерной дифракции, менее 5 мкм.

131. Способ согласно аспекту 130, отличающийся тем, что медианный размер частиц составляет менее 3 мкм.

132. Способ согласно аспекту 130, отличающийся тем, что медианный размер частиц составляет менее 2 мкм.

133. Суспензия, полученная:

влажным помолом фармацевтического активного агента в водном растворе при температуре менее 20°C, с получением смолотого фармацевтического активного агента;

выдерживанием смолотого фармацевтического активного агента при температуре менее 5°C; и

лиофилизацией смолотого фармацевтического активного агента с получением лиофилизированного фармацевтического активного агента с медианным размером частиц, по данным лазерной дифракции, менее 5 мкм.

134. Суспензия согласно аспекту 133, отличающаяся тем, что медианный размер частиц составляет менее 3 мкм.

135. Суспензия согласно аспекту 133, отличающаяся тем, что медианный размер частиц составляет менее 2 мкм.

136. Монофазная композиция, содержащая:

от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, сахарозы ацетата изобутирата;

поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую концевую алкоксигруппу, причем концевая алкоксигруппа состоит из 12 атомов углерода, а молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в

поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) составляет по меньшей мере 70:30; и

органический растворитель, который поддерживает композицию монофазной при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере.

137. Композиция, которая определена в любом из аспектов 1-78, которая содержит фармацевтический активный агент для применения в качестве лекарственного средства.

138. Композиция, которая определена в любом из аспектов 1-78, которая содержит фармацевтический активный агент, который является агентом против шизофрении, для применения в способе лечения по меньшей мере одного из шизофрении и биполярного расстройства.

139. Композиция для применения согласно аспекту 138, отличающаяся тем, что агент против шизофрении включает рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль.

140. Применение композиции, которая определена в любом из аспектов 1-78, для производства лекарственного средства для лечения по меньшей мере одного из шизофрении и биполярного расстройства, причем указанная композиция содержит фармацевтический активный агент, который является агентом против шизофрении.

141. Применение согласно аспекту 140, отличающееся тем, что агент против шизофрении включает рisperидон или его фармацевтически приемлемую соль.

142. Способ стерилизации композиции, включающий облучение гамма-лучами композиции, определенной в любом из аспектов 1-78.

143. Монофазная композиция, содержащая:

от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, сахарозы ацетата изобутирата;

поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), которая содержит концевую алкоксигруппу, причем концевая алкоксигруппа состоит из 12 атомов углерода, а молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) составляет по меньшей мере 70:30; и

органический растворитель, который поддерживает композицию монофазной при 25°C и давлении 1 атмосфера.

144. Композиция согласно аспекту 143, которая дополнительно содержит фармацевтический активный агент.

145. Композиция согласно аспекту 144, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент является агентом против шизофрении.

146. Композиция согласно аспекту 145, отличающаяся тем, что агент против шизофрении включает рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль.

147. Способ лечения, включающий:

инъекционное введение субъекту препарата, который содержит:

от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, сахарозы ацетата изобутирата;

поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую концевую алкоксигруппу, причем концевая алкоксигруппа состоит из 12 атомов углерода, а молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) составляет по меньшей мере 70:30;

органический растворитель, который поддерживает композицию монофазной при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере;

и фармацевтический активный агент.

148. Способ согласно аспекту 147, отличающийся тем, что фармацевтический активный агент является агентом против шизофрении.

149. Способ согласно аспекту 148, отличающийся тем, что агент против шизофрении включает рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль.

150. Способ согласно аспекту 147, отличающийся тем, что:

препарат вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, причем:

менее 10% от общего количества фармацевтического активного агента высвобождается в кровоток субъекта в пределах 8 часов после инъекции,

10-80% от общего количества фармацевтического активного агента высвобождается в кровоток субъекта в пределах 6 дней после инъекции, и

20-100% от общего количества фармацевтического активного агента высвобождается в кровоток субъекта в пределах 28 дней после инъекции.

151. Способ согласно аспекту 150, отличающийся тем, что фармацевтический активный агент является агентом против шизофрении.

152. Способ согласно аспекту 151, отличающийся тем, что агент против шизофрении включает рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль.

153. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент; и

носитель,

причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку:

медиана AUC (0-5 часов) фармацевтически активного фрагмента составляет менее 10% медианы AUC (0-28 дней),

медиана AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80% медианы AUC (0-28 дней), и

медиана AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 90% или от 10% до 80% медианы AUC (0-28 дней).

154. Композиция согласно аспекту 153, отличающаяся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

155. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент; и

носитель,

причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку:

медиана AUC (0-5 часов) под кривой фармацевтического активного агента составляет менее 10% медианы AUC (0-28 дней),

медиана AUC (от 5 часов до 7 дней) под кривой фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80% медианы AUC (0-28 дней), и

медиана AUC (от 7 дней до 28 дней) под кривой фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80% медианы AUC (0-28 дней).

156. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент; и

носитель,

причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку:

медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает,

после того как медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает, медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$  по меньшей мере в течение 4 дней, и

после того как медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови остается стабильной, медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 0% до около 40%, перед снижением.

157. Композиция согласно аспекту 156, отличающаяся тем, что медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 5% до около 35%, перед снижением.

158. Композиция согласно любому из аспектов 156 и 157, отличающаяся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

159. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент; и

носитель,

при том, что при подкожном введении 1 мл композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку:

медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает,

после того как медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает, медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$  по меньшей мере в течение 4 дней, и

после того как медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента остается стабильной, медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 5% до около 40%, перед снижением.

160. Композиция согласно аспекту 159, отличающаяся тем, что медианная концентрация в плазме крови фармацевтически активного агента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 5% до около 35%, перед снижением.

161. Композиция согласно любому из аспектов 153-160, отличающаяся тем, что медианный фармакокинетический (ФК) профиль описывается 3 фазами абсорбции:

первая фаза абсорбции происходит сразу после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,1 \text{ час}^{-1}$  до  $0,4 \text{ час}^{-1}$ ;

вторая фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 2,5 часов до 8,5 часов после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,0005 \text{ час}^{-1}$  до  $0,005 \text{ час}^{-1}$ ; и

третья фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 5 дней до 10 дней после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,0005 \text{ час}^{-1}$  до  $0,005 \text{ час}^{-1}$ .

162. Композиция согласно любому из аспектов 153-160, отличающаяся тем, что медианный ФК профиль описывается 3 фазами абсорбции:

первая фаза абсорбции происходит сразу после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,2 \text{ час}^{-1}$  до  $0,3 \text{ час}^{-1}$ ;

вторая фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 4,5 часов до 6,5 часов после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,001 \text{ час}^{-1}$  до  $0,003 \text{ час}^{-1}$ ; и

третья фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 6 дней до 9 дней после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,001 \text{ час}^{-1}$  до  $0,003 \text{ час}^{-1}$ .

163. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент; и  
носитель,

причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает медианную максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{\text{max}}$ ) фармацевтически активного фрагмента, варьирующую от около 70% до около 140% от 25 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и медианную AUC (0-28 дней) фармацевтически активного фрагмента, варьирующую от около 70% до около 140% от 14200 нг·час/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

164. Композиция согласно аспекту 163, отличающаяся тем, что обеспечивает медианную максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{\text{max}}$ ) фармацевтически активного фрагмента, варьирующую от около 80% до около 125% от 25 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и медианную AUC (0-28 дней) фармацевтически активного фрагмента, варьирующую от около 80% до около 125% от 14200 нг·час/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

165. Композиция согласно любому из аспектов 163 и 164, отличающаяся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

166. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент; и  
носитель,

причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает медианную максимальную

концентрацию в плазме крови (C<sub>max</sub>) фармацевтического активного агента, варьирующую от около 70% до около 140% от 11 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и медианную AUC (0-28 дней) фармацевтического активного агента, варьирующую от около 70% до около 140% от 3670 нг·час/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

167. Композиция согласно аспекту 166, отличающаяся тем, что композиция обеспечивает медианную максимальную концентрацию в плазме крови (C<sub>max</sub>) фармацевтического активного агента, варьирующую от около 80% до около 125% от 11 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и медианную AUC (0-28 дней) фармацевтического активного агента, варьирующую от около 80% до около 125% от 3670 нг·час/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

168. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент; и  
носитель,

причем если композицию вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает медианный фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента в пределах  $\pm 20\%$  от профиля дозы 100 мг на Фиг. 30, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

169. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент; и  
носитель,

причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента, содержащий:

медианный первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения,

медианный второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, и

медианный минимум между медианным первым пиком и медианным вторым пиком, и при этом медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови на минимуме варьирует от 40% до 90% от медианной концентрации фармацевтически активного фрагмента в плазме на медианном втором пике.

170. Композиция согласно аспекту 169, отличающаяся тем, что медианный первый пик варьирует от около 15 нг/мл до около 25 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

171. Композиция согласно аспекту 169, отличающаяся тем, что медианный второй пик варьирует от около 20 нг/мл до около 30 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

172. Композиция согласно любому из аспектов 169-171, отличающаяся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

173. Композиция, содержащая:  
фармацевтический активный агент; и  
носитель,

причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента, включающий:

медианный первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения,

медианный второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, и

медианный минимум между медианным первым пиком и медианным вторым пиком, отличающийся тем, что медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента на минимуме варьирует от 30% до 90% от медианной концентрации в плазме фармацевтического активного агента на медианном втором пике.

174. Композиция согласно аспекту 173, отличающаяся тем, что медианный первый пик варьирует от около 8 нг/мл до около 14 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

175. Композиция согласно аспекту 173, отличающаяся тем, что медианный второй пик варьирует от около 4 нг/мл до около 10 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

176. Композиция, содержащая:  
фармацевтический активный агент; и  
носитель,

причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента, включающий три фазы:

фаза возрастания, в которой медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 5 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, спустя 24 часа после введения,

стационарная фаза, варьирующая от 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой медианная концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 5 нг/мл до около 35 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и

конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно спустя 28 дней после введения.

177. Композиция согласно аспекту 176, отличающаяся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

178. Композиция, содержащая:  
фармацевтический активный агент; и  
носитель,

причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента, включающий три фазы:

фаза возрастания, в которой медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 2 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, приблизительно через 24 часа после введения,

стационарная фаза, варьирующая от около 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой медианная концентрация в плазме фармацевтического активного агента варьирует от около 2 нг/мл до 15 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и

конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме фармацевтического активного агента возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно спустя 28 дней после введения.

179. Композиция согласно любому из аспектов 153-178, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент содержит низкомолекулярный антипсихотический агент.

180. Композиция согласно любому из аспектов 153-179, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент включает рисперидон.

181. Композиция согласно любому из аспектов 153-180, отличающаяся тем, что носитель включает неполимерный, не растворимый в воде материал жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере.

182. Композиция согласно любому из аспектов 153-181, отличающаяся тем, что носитель включает биоразлагаемый полимер.

183. Композиция согласно любому из аспектов 153-182, отличающаяся тем, что носитель включает полимер на основе молочной кислоты.

184. Композиция согласно любому из аспектов 153-183, отличающаяся тем, что носитель включает поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту).

185. Композиция согласно любому из аспектов 153-184, отличающаяся тем, что носитель включает поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), которая содержит концевую алкоксигруппу.

186. Композиция согласно любому из аспектов 153-185, отличающаяся тем, что носитель включает поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), которая содержит концевую додезокси группу.

187. Композиция согласно любому из аспектов 153-186, отличающаяся тем, что носитель включает органический растворитель.

188. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем:

AUC (0-5 часов) фармацевтически активного фрагмента составляет менее 10% AUC (0-28 дней),

AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80% от AUC (0-28 дней), и

AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80% от AUC (0-28 дней).

189. Способ согласно аспекту 188, отличающийся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

190. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем:

AUC (0-5 часов) фармацевтического активного агента составляет менее 10% AUC (0-28 дней),

AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80% от AUC (0-28 дней), и

AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80% от AUC (0-28 дней).

191. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем:

концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента возрастает, после того как концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента возрастает, концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$  по меньшей мере в течение 4 дней, и

после того как концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента остается стабильной, концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 0% до около 40%, перед снижением.

192. Способ согласно аспекту 191, отличающийся тем, что концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 5% до около 35%, перед снижением.

193. Способ согласно любому из аспектов 190 и 191, отличающийся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

194. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем:

концентрация в плазме фармацевтического активного агента возрастает, и после того, как концентрация фармацевтического активного агента в плазме возрастает, концентрация фармацевтического активного агента в плазме остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что концентрация фармацевтического активного агента в плазме варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$  по меньшей мере в течение 4 дней, и

после того как концентрация фармацевтического активного агента в плазме остается стабильной, концентрация в плазме фармацевтического

активного агента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 0% до около 40%, перед снижением.

195. Способ согласно аспекту 194, отличающийся тем, что концентрация в плазме фармацевтически активного агента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 5% до около 35%, перед снижением.

196. Способ согласно любому из аспектов 188-195, отличающийся тем, что ФК профиль описывается 3 фазами абсорбции:

первая фаза абсорбции происходит сразу после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,1 \text{ час}^{-1}$  до  $0,4 \text{ час}^{-1}$ ;

вторая фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 2,5 часов до 8,5 часов после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,0005 \text{ час}^{-1}$  до  $0,005 \text{ час}^{-1}$ ; и

третья фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 5 дней до 10 дней после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,0005 \text{ час}^{-1}$  до  $0,005 \text{ час}^{-1}$ .

197. Способ согласно любому из аспектов 188-195, отличающийся тем, что ФК профиль описывается 3 фазами абсорбции:

первая фаза абсорбции происходит сразу после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,2 \text{ час}^{-1}$  до  $0,3 \text{ час}^{-1}$ ;

вторая фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 4,5 часов до 6,5 часов после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,001 \text{ час}^{-1}$  до  $0,003 \text{ час}^{-1}$ ; и

третья фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 6 дней до 9 дней после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,001 \text{ час}^{-1}$  до  $0,003 \text{ час}^{-1}$ .

198. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{\text{max}}$ ) фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 70% до около 140% от 25 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и AUC

(0-28 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 70% до около 140% от 14200 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

199. Способ согласно аспекту 198, отличающийся тем, что максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 80% до около 125% от 25 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и AUC (0-28 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 80% до около 125% от 14200 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

200. Способ согласно любому из аспектов 198 и 199, отличающийся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

201. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) фармацевтического активного агента варьирует от около 70% до около 140% от 11 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и AUC (0-28 дней) фармацевтического активного агента варьирует от около 70% до около 140% от 3670 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

202. Способ согласно аспекту 201, отличающийся тем, что максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) фармацевтического активного агента варьирует от около 80% до около 125% от 11 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и AUC (0-28 дней) фармацевтического активного агента варьирует от около 80% до около 125% от 3670 нг·час/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

203. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента находится в пределах  $\pm 20\%$  от профиля дозы 100 мг на Фиг. 30, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

204. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтически активный агент и носитель,

причем фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента включает:

первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения,

второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, и

минимум между первым пиком и вторым пиком, и при этом концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента на минимуме варьирует от 40% до 90% от концентрации фармацевтически активного фрагмента в плазме на втором пике.

205. Способ согласно аспекту 204, отличающийся тем, что первый пик варьирует от около 15 нг/мл до около 25 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

206. Способ согласно аспекту 204, отличающийся тем, что второй пик варьирует от около 20 нг/мл до около 30 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

207. Способ согласно любому из аспектов 204-206, отличающийся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

208. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтически активный агент и носитель,

причем фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента включает:

первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения,

второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, и минимум между первым пиком и вторым пиком, и при этом концентрация фармацевтического активного агента в плазме на минимуме варьирует от 30% до 90% концентрации фармацевтического активного агента в плазме на втором пике.

209. Способ согласно аспекту 208, отличающийся тем, что первый пик варьирует от около 8 нг/мл до около 14 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

210. Способ согласно аспекту 208, отличающийся тем, что второй пик варьирует от около 4 нг/мл до около 10 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

211. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента включает три фазы:

фаза возрастания, в которой концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 5 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, спустя 24 часа после введения,

стационарная фаза, варьирующая от 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 5 нг/мл до около 35 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и

конечная фаза, начинающаяся приблизительно через 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно спустя 28 дней после введения.

212. Способ согласно аспекту 211, отличающийся тем, что фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

213. Способ, включающий:

введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента включает три фазы:

фаза возрастания, в которой концентрация в плазме фармацевтического активного агента возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 2 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, приблизительно спустя 24 часа после введения,

стационарная фаза, варьирующая от около 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой концентрация фармацевтического активного агента в плазме варьирует от около 2 нг/мл до 15 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и

конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме фармацевтического активного агента возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно спустя 28 дней после введения.

214. Способ согласно любому из аспектов 188-213, отличающийся тем, что фармацевтический активный агент содержит низкомолекулярный антипсихотический агент.

215. Способ согласно любому из аспектов 188-214, отличающийся тем, что фармацевтический активный агент содержит рисперидон.

216. Способ согласно любому из аспектов 188-215, отличающийся тем, что носитель включает неполимерный, не растворимый в воде материал жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при температуре 25°C и давлении, равном 1 атмосфере.

217. Способ согласно любому из аспектов 188-216, отличающийся тем, что носитель включает биоразлагаемый полимер.

218. Способ согласно любому из аспектов 188-217, отличающийся тем, что носитель включает полимер на основе молочной кислоты.

219. Способ согласно любому из аспектов 188-218, отличающийся тем, что носитель включает поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту).

220. Способ согласно любому из аспектов 188-219, отличающийся тем, что носитель включает поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), которая содержит концевую алкоксигруппу.

221. Способ согласно любому из аспектов 188-220, отличающийся тем, что носитель включает поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), которая содержит концевую додезоксигруппу.

222. Способ согласно любому из аспектов 188-221, отличающийся тем, что носитель включает органический растворитель.

223. Способ согласно любому из аспектов 188-222, отличающийся тем, что включает лечение по меньшей мере одного из шизофрении и биполярного расстройства.

224. Способ согласно любому из аспектов 188-223, отличающийся тем, что введение включает парентеральное введение.

225. Способ согласно любому из аспектов 188-224, отличающийся тем, что введение включает подкожное введение.

226. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-225, отличающийся тем, что композицию вводят самостоятельно.

227. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-226, отличающийся тем, что композицию вводит лицо, не являющееся медицинским работником.

228. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-227, отличающийся тем, что композицию вводят с применением иглы и шприца.

229. Способ согласно аспекту 228, отличающийся тем, что длина иглы составляет 1 дюйм или менее.

230. Способ согласно аспекту 228, отличающийся тем, что длина иглы составляет 5/8 дюйма или менее.

231. Способ согласно аспекту 228, отличающийся тем, что длина иглы составляет 0,5 дюйма или менее.

232. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-227, отличающийся тем, что композицию вводят с применением предварительно заполненного шприца или аутоинжектора.

233. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-232, отличающийся тем, что композицию вводят один раз в месяц.

234. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-233, отличающийся тем, что не включает отдельной нагрузочной дозы, вводимой с другой частотой.

235. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-234, отличающийся тем, что концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 5 нг/мл до около 45 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, в течение периода от 1 дня после однократного введения до 28 дней после однократного введения.

236. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-235, отличающийся тем, что концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 10 нг/мл до около 35 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, в течение периода от 1 дня после однократного введения до 28 дней после однократного введения.

237. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-236, отличающийся тем, что концентрация в плазме фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 10 нг/мл до около 30 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, в течение периода от 1 дня после однократного введения до 28 дней после однократного введения.

238. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-237, отличающийся тем, что концентрация фармацевтического активного агента в плазме варьирует от около 2 нг/мл до около 20 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, в течение периода от 1 дня после однократного введения до 28 дней после однократного введения.

239. Способ согласно любому из аспектов 116-129 и 188-238, отличающийся тем, что концентрация фармацевтического активного агента в плазме варьирует от около 2 нг/мл до около 15 нг/мл на 100 мг введенного

фармацевтического активного агента, в течение периода от 1 дня после однократного введения до 28 дней после однократного введения.

240. Композиция, содержащая:

фармацевтический активный агент, который является пептидом, молекулой небольшого размера или их фармацевтически приемлемой солью;

неполимерный, не растворимый в воде материал жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере, полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу, и органический растворитель, в соотношении, достаточном для поддержания терапевтически эффективной концентрации фармацевтического активного агента в плазме по меньшей мере в течение 7 дней при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[009] Настоящее изобретение дополнительно раскрывается в следующем описании, со ссылкой на указанное множество неограничивающих фигур, где:

[010] Фиг. 1 иллюстрирует безыгольный инжектор в продольном разрезе.

[011] Фиг. 2а, b и c иллюстрируют модуль защелки 6 и части дозирующего элемента 2 безыгольного инжектора с Фиг. 1 в трех стадиях, заканчивающихся пуском. В (a) защелка 6 находится в первом или предохранительном положении. В (b) защелка 6 находится во втором положении, не являющемся предохранительным, готовая перейти в положение пуска. В (c), защелка 6 находится в третьем положении, после пуска.

[012] Фиг. 3 иллюстрирует безыгольный инжектор с одним вариантом реализации присоединения для высвобождения предохранительного механизма.

[013] Фиг. 4 иллюстрирует фазовую диаграмму композиций, включая DL-поли(молочную-со-гликолевую кислоту) (DL-ПМГК) 65:35, начинающуюся с 1-гександиола, причем средневзвешенная молекулярная масса полимера составляет 4,3-5,1 кДа.

[014] Фиг. 5 иллюстрирует фазовую диаграмму композиций, включая DL-ПМГК 65:35, начинающуюся с 1-гександиола, причем средневзвешенная молекулярная масса полимера составляет 7,0 кДа.

[015] Фиг. 6 иллюстрирует фазовую диаграмму композиций, включая DL-ПМГК 65:35, начинающуюся с додеканола, причем средневзвешенная молекулярная масса полимера составляет 6,6 кДа.

[016] Фиг. 7 иллюстрирует высвобождение *in vitro*, измеренное с помощью диализной магистрали, оланзапина из различных носителей.

[017] Фиг. 8 иллюстрирует высвобождение *in vitro*, измеренное с помощью диализной магистрали и аппарата Фарм. США 2, оланзапина из носителя, содержащего сахарозы ацетат изобутират, пропиленкарбонат и начинающуюся с додеканола поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту).

[018] Фиг. 9 иллюстрирует высвобождение *in vitro*, измеренное с помощью диализной магистрали и аппарата Фарм. США 2, оланзапина из носителя, содержащего сахарозы ацетат изобутират, диметилсульфоксид и начинающуюся с додеканола поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту).

[019] Фиг. 10 иллюстрирует высвобождение *in vitro* экзенатида из носителя, содержащего сахарозы ацетат изобутират, пропиленкарбонат и поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), начинающуюся с октанола или 1-гексадеканола.

[020] Фиг. 11 иллюстрирует высвобождение *in vitro* экзенатида из носителя, содержащего сахарозы ацетат изобутират, диметилсульфоксид и поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), начинающуюся с октанола или 1-гексадеканола.

[021] Фиг. 12 иллюстрирует ФК профиль у крыс первого аналога GLP-1 из композиций, содержащих первый аналог GLP-1, сахарозы ацетат изобутират, растворитель (например, диметилсульфоксид, бензиловый спирт, этанол и/или N-метилпирролидон), и начинающуюся с молочной кислоты поли(молочную кислоту) (ПМК).

[022] Фиг. 13 иллюстрирует ФК профиль у крыс второго аналога GLP-1 из композиций, содержащих первый аналог GLP-1, сахарозы ацетат изобутират,

растворитель (например, бензиловый спирт, этанол и/или N-метилпирролидон), и начинающуюся с молочной кислоты поли(молочную кислоту) (ПМК).

[023] На Фиг. 14 сравнивается осаждение частиц рисперидона в реальном времени в композиции на основе N-метилпирролидона против композиции на основе пропиленкарбоната, обе хранятся при 5°C.

[024] Фиг. 15 иллюстрирует высвобождение *in vitro* рисперидона из носителя, содержащего сахарозы ацетат изобутират, N-метилпирролидон и начинающуюся с октанола поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту).

[025] Фиг. 16 иллюстрирует высвобождение *in vitro* рисперидона из носителя, содержащего сахарозы ацетат изобутират, N-метилпирролидон и начинающуюся с гексадеканола поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту).

[026] Фиг. 17 иллюстрирует высвобождение *in vitro* рисперидона из носителя, содержащего сахарозы ацетат изобутират, N-метилпирролидон и начинающуюся с додеканола поли(молочную кислоту).

[027] Фиг. 18 иллюстрирует ФК профиль рисперидона у крыс из композиций, содержащих рисперидон, сахарозы ацетат изобутират, растворитель (например, бензиловый спирт, этанол, бензилбензоат и N-метилпирролидон) и полимер (например, поли(молочную кислоту) (ПМК) и поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) (ПМГК)).

[028] Фиг. 19 иллюстрирует ФК профиль фармацевтически активного фрагмента (рисперидон + 9-гидроксирисперидон) после подкожного (п/к) введения композиций, проиллюстрированных на Фиг. 18.

[029] Фиг. 20 иллюстрирует ФК профиль рисперидона у отдельных крыс после п/к введения одной из композиций рисперидона, проиллюстрированных на Фиг. 18.

[030] Фиг. 21 иллюстрирует молекулярную массу полимера с учетом продолжительности хранения в композициях с рисперидоном или без него, и с обработкой гамма-лучами или без нее.

[031] Фиг. 22 иллюстрирует ФК профиль рисперидона у крыс из композиций, содержащих рисперидон, сахарозы ацетат изобутират, растворитель (N-метилпирролидон или диметилсульфоксид), начинающуюся с

додеканола поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) и необязательно поли(молочную кислоту).

[032] Фиг. 23 иллюстрирует ФК профиль фармацевтически активного фрагмента (рисперидон + 9-гидроксирисперидон) после п/к введения композиций, проиллюстрированных на Фиг. 22.

[033] Фиг. 24 иллюстрирует ФК профиль фармацевтически активного фрагмента у отдельных крыс после п/к введения одной из композиций рисперидона, проиллюстрированных на Фиг. 23.

[034] На Фиг. 25 сравнивается ФК профиль рисперидона у крыс из трех композиций: (1) изготовленной с применением крупных частиц рисперидона и носителя, содержащего начинающуюся с гександиола поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) (ПМГК); (2) изготовленной с применением маленьких частиц рисперидона и носителя, содержащего начинающуюся с гександиола ПМГК; и (3) изготовленной с применением маленьких частиц рисперидона и носителя, содержащего начинающуюся с додеканола ПМГК.

[035] Фиг. 26 является расширенным представлением части Фиг. 25.

[036] Фиг. 27 иллюстрирует такой же эксперимент, как проиллюстрированный на Фиг. 25 и 26, причем на ней сравнивается AUC композиций: (1) изготовленной с применением маленьких частиц рисперидона и носителя, содержащего начинающуюся с гександиола ПМГК; и (2) изготовленной с применением маленьких частиц рисперидона и носителя, содержащего начинающуюся с додеканола ПМГК.

[037] Фиг. 28 иллюстрирует фармакокинетические профили у собак после п/к введения композиции, содержащей 9 масс.% рисперидона.

[038] Фиг. 29 иллюстрирует влияние размера частиц на ФК профиль у собак.

[039] Фиг. 30 иллюстрирует ФК профили в случаях, когда 25 мг, 50 мг и 100 мг, соответственно, рисперидона в носителе, содержащем сахарозы ацетат изобутират (САИБ), вводят человеку п/к инъекцией 0,25 мл, 0,50 мл и 1,0 мл, соответственно (концентрация 100 мг/мл), в область живота.

[040] Фиг. 31 иллюстрирует ФК профиль в случаях, когда 50 мг рисперидона в 0,5 мл носителя на основе САИБ вводят человеку с применением безыгольного инжектора DosePro® (концентрация 100 мг/мл) в область живота.

[041] Фиг. 32 иллюстрирует оцененные параметры для базовой структурной модели, разработанной с применением только данных относительно перорального (п/о) введения.

[042] Фиг. 33 иллюстрирует оцененные параметры для базовой структурной модели, разработанной с применением данных относительно п/о и п/к введения.

[043] Фиг. 34 иллюстрирует структурную модель популяционной ФК для данных п/о и п/к введения.

[044] Фиг. 35 иллюстрирует прогностическое значение ФК модели.

[045] Фиг. 36 иллюстрирует прогноз ФК модели для однократной дозы 100 мг по настоящему изобретению.

[046] Фиг. 37a и b иллюстрируют прогноз ФК модели для однократной дозы 75 мг и 100 мг, соответственно, по настоящему изобретению в сравнении с палиперидона пальмитатом (Invega Sustenna).

[047] Фиг. 38 иллюстрирует прогноз ФК модели для уровней в плазме в стационарной фазе (после введения нескольких доз) для введения дозы 100 мг каждые 28 дней по настоящему изобретению.

[048] Фиг. 39 иллюстрирует прогноз ФК модели для уровней в плазме в стационарной фазе (после введения нескольких доз) для введения дозы 100 мг каждые 28 дней по настоящему изобретению в сравнении с палиперидона пальмитатом (Invega Sustenna).

[049] Фиг. 40 иллюстрирует эффект концентрации рисперидона и соотношения М:Г на профиле ФК у собак.

[050] Фиг. 41 иллюстрирует профили высвобождения из композиций, содержащих арипипразол, сахарозы ацетат изобутират, растворитель (N-метилпирролидон или пропиленкарбонат) и начинающуюся с додеканола поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту).

[051] Если не указано иное, ссылка на соединение или компонент включает соединение или компонент сами по себе, а также в комбинации с другими соединениями или компонентами, такими как смеси соединений.

[052] В настоящем описании формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если контекст очевидно не диктует иного.

[053] Определение следующих терминов перед дальнейшим обсуждением будет способствовать пониманию настоящего описания.

[054] «Введение» обозначает доставку лекарственного средства в организм субъекта способом, полезным с фармакологической точки зрения.

[055] «Фармацевтически активный фрагмент» обозначает молекулу или ион, исключая те присоединенные части молекулы, которые делают лекарственное средство сложным эфиром, солью (в том числе, солью с водородными или координационными связями) или другим нековалентным производным (например, комплекс, хелат или клатрат) молекулы, ответственной за физиологическое или фармакологическое действие субстанции лекарственного средства. Для рисперидона и палиперидона активный фрагмент в общем представляет собой сумму свободного рисперидона и рисперидона в форме 9-гидроксирисперидона.

[056] «Полимер» обозначает природное или синтетическое соединение, состоящее из связанной серии повторяющихся фрагментов. Полимер(-ы) включает, без ограничения, термопластические полимеры и термореактивные полимеры. Полимер(-ы) может включать линейные полимеры и/или разветвленные полимеры. Полимеры могут быть синтезированы из одного вида мономеров или могут быть сополимерами, которые могут быть синтезированы из более чем одного вида мономеров.

[057] «Сополимер» включает терполимеры, и т.п.

[058] «Линейный» обозначает полимер, в котором молекулы образуют длинные цепи, в существенной степени не содержащий ответвлений или поперечно-сшитых структур.

[059] «Средневзвешенная молекулярная масса» или « $M_w$ » обозначает средневзвешенную молекулярную массу целевых полимеров. Она может быть выражена как первый момент на графике массы полимера в каждом диапазоне

молекулярной массы против молекулярной массы. В некоторых вариантах реализации изобретения средневзвешенная молекулярная масса, среднечисленная молекулярная масса ( $M_n$ ) и распределение молекулярной массы ( $MWD = M_w/M_n$ ) могут быть измерены гель-фильтрационной хроматографией (ГФХ). ГФХ представляет собой способ колоночного фракционирования, в котором молекулы полимера в растворах разделяют на основании их размеров. Разделенные молекулы полимера наблюдают с помощью детектора, чтобы сгенерировать хроматограмму ГФХ, которая представляет собой график объема элюации или времени (относительно размера молекулы) против концентрации. Хроматограмма ГФХ может быть интегрирована с целью определения  $M_w$ ,  $M_n$  и  $MWD$ .

[060] Образцы ГФХ целевого полимера(-ов), приблизительно 50 мг в 10 мл растворителя, фильтруют сквозь тефлоновый фильтр с размером пор 0,2 мкм перед инъекцией в прибор. Производят инъекции 50-200 мкл с целью генерации хроматограмм. Хроматограммы могут быть сгенерированы с применением различных систем. В варианте реализации изобретения система содержит Agilent LC 1100 с применением программного обеспечения Chemstation. В другом варианте реализации изобретения система содержит насос Waters 510, печь для колонок Shimadzu CTO-10A и дифференциальный рефрактометр Waters 410. Данные могут быть переданы непосредственно на ПК через модуль захвата данных Polymer Labs с применением программного обеспечения Caliber®. Калибровочную кривую можно сгенерировать с применением полистироловых стандартов. Вычисляют молекулярную массу ( $M_w$ ), среднечисленную молекулярную массу ( $M_n$ ) и распределение молекулярных масс ( $MWD$ ) относительно полистирола. Характерные растворители для применения в ГФХ включают: хлороформ, дихлорметан (метиленхлорид) и тетрагидрофуран (ТГФ). Характерные наборы колонок включают: (1) две колонки Polymer Labs Mixed C в серии, (2) две колонки Polymer Labs Mixed D в серии, или (3) две колонки Polymer Labs Mesopore в серии. Характерные калибрующие вещества для полистирола включают: набор Polymer Labs Easical PS1, набор Polymer Labs Easical PS2, набор Polymer Labs S-L-10.

[061] «Растворитель» обозначает материал, способный растворять другие материалы.

[062] «Гидрофильный растворитель» обозначает в существенной мере смешиваемые с водой растворители, предпочтительно те, которые смешиваются с водой в соотношении от 1:9 до 9:1 с образованием монофазного раствора.

[063] «Емкость растворителя» обозначает количество(-а) одного или более растворителей, которые растворяют МЖНВВ и полимер в композиции до такой же степени, как и гипотетическое количество N-метилпирролидона в композиции. Емкость растворителя выражают как гипотетический массовый процент N-метилпирролидона в композиции, в пересчете на общую массу гипотетической композиции, которая содержала бы N-метилпирролидон.

[064] Таким образом, например, композиция с емкостью растворителя около 20%, содержала бы достаточные количества одного или более растворителей, чтобы растворить МЖНВВ и линейный полимер до такой же степени, как если бы около 20 масс.% НМП было добавлено к композиции вместо одного или более растворителей. Если НМП присутствовал бы, как один или более растворителей в этом варианте реализации изобретения, он присутствовал бы в количестве около 20 масс.%, в пересчете на общую массу композиции. Если один или более растворителей были бы более слабыми растворителями для МЖНВВ и линейного полимера, то один или более растворителей присутствовали бы в количестве, большем чем около 20 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.

[065] В настоящем описании термин «вязкость» обозначает вязкость, которая определяется квалифицированным специалистом с применением вискозиметра с конусом и диском (например, Brookfield модель DV-III) при целевой температуре.

[066] «Субъект» используется равнозначно с «индивидуумом» и обозначает любого человека или животное, в отношении которого желательно практиковать настоящее изобретение. Термин «субъект» не обозначает конкретного возраста, и представленные системы, таким образом, пригодны для применения у субъектов любого возраста, например, субъектов младенческого,

юношеского, взрослого и пожилого возраста. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект может включать пациента.

[067] В настоящем описании «медианный» применительно к раскрытию фармакокинетических результатов, обозначает медиану по меньшей мере 8 случайно выбранных субъектов или пациентов, если не указано иное.

[068] «C<sub>max</sub>» представляет собой максимальную концентрацию фармацевтического активного агента или фармацевтически активного фрагмента в плазме крови индивидуума. AUC (0-28 дней) представляет площадь под кривой концентрации в плазме крови за период 28 дней.

[069] «Стационарная фаза» представляет собой ФК профиль за пределами диапазона однократной дозы, который достигается после введения нескольких доз и введения любых нагрузочных доз. В моделировании стационарная фаза представляет ФК профиль, достигаемый после введения теоретического бесконечного количества доз.

[070] «Трехфазная абсорбция» представляет собой профиль пролонгированного высвобождения, характеризующийся тремя различными фазами высвобождения. Каждая фаза в общем характеризуется четкой константой скорости абсорбции и временной задержкой, хотя временная задержка для первой фазы может быть равна нулю. Преимущество трехфазной абсорбции состоит в том, что она позволяет лучше регулировать параметры и лучше контролировать уровни в плазме, а также позволяет вводить дозы с большим интервалом, например, 1 раз в 28 дней.

[071] В одном аспекте настоящая композиция содержит от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере; полимер на основе молочной кислоты, который представляет собой поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую концевую алкоксигруппу, причем молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) составляет более чем 65:35; и органический растворитель.

[072] В другом аспекте настоящая композиция содержит от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере; полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу, причем средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты варьирует в диапазоне от 5000 Дальтон до 30000 Дальтон, от 6000 Дальтон до 30000 Дальтон или от 7000 Дальтон до 30000 Дальтон; и органический растворитель.

[073] Еще в одном аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент; от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере; полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу; и органический растворитель.

[074] В другом аспекте настоящая композиция содержит частицы, содержащие фармацевтический активный агент, причем медианный размер частиц, по данным лазерной дифракции, варьирует от 0,5 мкм до 10 мкм; от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере; полимер на основе молочной кислоты; и органический растворитель.

[075] В дальнейшем аспекте облученная гамма-лучами композиция содержит фармацевтический активный агент; причем облученная гамма-лучами композиция дополнительно содержит от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет

по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере; полимер на основе молочной кислоты; и органический растворитель.

[076] В другом аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент, который является рисперидоном или его фармацевтически приемлемой солью; неполимерный, не растворимый в воде материал жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере, полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу, и органический растворитель, в соотношении, достаточном, чтобы поддерживать терапевтически эффективную концентрацию в плазме рисперидона или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода по меньшей мере 7 дней при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку.

[077] Еще в одном аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент, который является рисперидоном или его фармацевтически приемлемой солью; неполимерный, не растворимый в воде материал жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере, полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу, и органический растворитель в таком соотношении, что при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку, медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, обеспечивает AUC (0-1 день), которая составляет менее 10%, например, менее 5% AUC (0-28 дней).

[078] В дополнительном аспекте настоящая композиция содержит от 5 масс.% до 20 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, частиц, содержащих фармацевтический активный агент, который является рисперидоном или его фармацевтически приемлемой солью, причем медианный размер частиц, по данным лазерной дифракции, варьирует от 0,5 мкм до 7 мкм;

от 30 масс.% до 60 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере, причем МЖНВВ представляет собой сахарозы ацетат изобутират; от 5 масс.% до 30 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, полимера на основе молочной кислоты, который представляет собой поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую концевую алкоксигруппу, и при этом молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) варьирует от 95:5 до 60:40, а средневзвешенная молекулярная масса поли(молочной кислоты)(гликолевой кислоты) варьирует от 4000 Дальтон до 15000 Дальтон; и от 10 масс.% до 50 масс.% или от 10 масс.% до 40 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, растворителя, который представляет собой по меньшей мере один член, выбранный из N-метилпирролидона, пропиленкарбоната и диметилсульфоксида.

[079] В другом аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент, который является ризперидоном или его фармацевтически приемлемой солью; средства для расширения профиля высвобождения фармацевтического активного агента при введении композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

[080] Еще в одном дополнительном аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент, который является ризперидоном или его фармацевтически приемлемой солью; средства для уменьшения осаждения фармацевтического активного агента в композиции.

[081] В одном аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку: медианная AUC (0-5 часов) фармацевтически активного фрагмента составляет менее 10% медианной AUC (0-28 дней), медианная AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80% медианной

AUC (0-28 дней), и медианная AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80% медианной AUC (0-28 дней).

[082] В другом аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку: медианная AUC (0-5 часов) фармацевтического активного агента составляет менее 10% медианной AUC (0-28 дней), медианная AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80% медианной AUC (0-28 дней), и медианная AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80% медианной AUC (0-28 дней).

[083] Еще в одном аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку: медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает, после того как медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает, медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$  по меньшей мере в течение 4 дней, и после того, как медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови остается стабильной, медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 0% до около 40%, перед снижением.

[084] Еще в одном аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку: медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает, после того как медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает, медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что медианная концентрация в плазме крови

фармацевтического активного агента варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$  по меньшей мере в течение 4 дней, и после того как медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента остается стабильной, медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 5% до около 40%, перед снижением.

[085] В другом аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает медианную максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{max}$ ) фармацевтически активного фрагмента, варьирующую от около 70% до около 140% от 25 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и медианную AUC (0-28 дней) фармацевтически активного фрагмента, варьирующую от около 70% до около 140% от 14200 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[086] В другом аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает медианную максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{max}$ ) фармацевтического активного агента, варьирующую от около 70% до около 140% от 11 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и медианную AUC (0-28 дней) фармацевтического активного агента, варьирующую от около 70% до около 140% от 3670 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[087] Еще в одном аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если композицию вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает медианный фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента в пределах  $\pm 20\%$  от профиля дозы 100 мг на Фиг. 30, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[088] В другом аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции

вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента, содержащий: медианный первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения, медианный второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, и медианный минимум между медианным первым пиком и медианным вторым пиком, и, при этом, медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови на минимуме варьирует от 40% до 90% от медианной концентрации фармацевтически активного фрагмента в плазме в медианном втором пике.

[089] Еще в одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента, содержащий: медианный первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения, медианный второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, и медианный минимум между медианным первым пиком и медианным вторым пиком, и при этом медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента на минимуме варьирует от 30% до 90% от медианной концентрации в плазме фармацевтического активного агента в медианном втором пике.

[090] В другом аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента, включающий три фазы: фаза возрастания, в которой медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 5 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, спустя 24 часа после введения, стационарная фаза, варьирующая от 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой медианная концентрация в плазме крови

фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 5 нг/мл до около 35 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно через 28 дней после введения.

[091] В другом аспекте настоящая композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента, включающий три фазы: фаза возрастания, в которой медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 2 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, приблизительно через 24 часа после введения, стационарная фаза, варьирующая от около 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента варьирует от около 2 нг/мл до 15 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно через 28 дней после введения.

[092] В одном аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем: AUC (0-5 часов) фармацевтически активного фрагмента составляет менее 10% AUC (0-28 дней), AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80% AUC (0-28 дней), и AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 100% или от 10% до 80% AUC (0-28 дней).

[093] Еще в одном аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем: AUC (0-5 часов) фармацевтического активного агента составляет менее

10% AUC (0-28 дней), AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80% AUC (0-28 дней), и AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80% AUC (0-28 дней).

[094] В другом аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем: концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает, после того как концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает, концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$  по меньшей мере в течение 4 дней, и после того как концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента остается стабильной, концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 0% до около 40%, перед снижением.

[095] Еще в одном аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем: концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает, и после того, как концентрация фармацевтического активного агента в плазме возрастает, концентрация фармацевтического активного агента в плазме крови остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что концентрация фармацевтического активного агента в плазме варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$  по меньшей мере в течение 4 дней, и после того, как концентрация фармацевтического активного агента в плазме крови остается стабильной, концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 5% до около 40%, перед снижением.

[096] Еще в одном аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 70% до около 140% от 25 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и AUC (0-28 дней)

фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 70% до около 140% от 14200 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[097] В другом аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) фармацевтического активного агента варьирует от около 70% до около 140% от 11 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и AUC (0-28 дней) фармацевтического активного агента варьирует от около 70% до около 140% от 3670 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[098] В другом аспекте, настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента находится в пределах  $\pm 20\%$  от профиля дозы 100 мг на Фиг. 30, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[099] Еще в одном аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента включает: первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения, второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, и минимум между первым пиком и вторым пиком, причем концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента на минимуме варьирует от 40% до 90% от концентрации фармацевтически активного фрагмента в плазме во втором пике.

[0100] Еще в одном аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента включает: первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения, второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, и минимум между первым пиком и вторым пиком, и при этом концентрация фармацевтического активного агента в плазме на минимуме варьирует от 30% до

90% от концентрации фармацевтического активного агента в плазме во втором пике.

[0101] В другом аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента включает три фазы: фаза возрастания, в которой концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 5 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, спустя 24 часа после введения, стационарная фаза, варьирующая от 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 5 нг/мл до около 35 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно через 28 дней после введения.

[0102] Еще в одном аспекте настоящий способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента включает три фазы: фаза возрастания, в которой концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 2 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, приблизительно спустя 24 часа после введения, стационарная фаза, варьирующая от около 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой концентрация фармацевтического активного агента в плазме варьирует от около 2 нг/мл до 15 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно спустя 28 дней после введения.

[0103] В другом аспекте настоящее описание включает способ уменьшения разделения фаз, включающий объединение фармацевтического активного агента со средствами для достижения уменьшения разделения фаз.

[0104] В другом аспекте настоящее описание включает способ, включающий: влажный помол фармацевтического активного агента в водном растворе при температуре менее 20°C, с получением смолотого фармацевтического активного агента; выдерживание смолотого фармацевтического активного агента при температуре менее 5°C; и лиофилизацию смолотого фармацевтического активного агента, с получением лиофилизированного фармацевтического активного агента с медианным размером частиц, по данным лазерной дифракции, менее 5 мкм.

[0105] В другом аспекте суспензию получают влажным помолом фармацевтического активного агента в водном растворе при температуре менее 20°C, с получением смолотого фармацевтического активного агента; выдерживанием смолотого фармацевтического активного агента при температуре менее 5°C; и лиофилизацией смолотого фармацевтического активного агента, с получением лиофилизированного фармацевтического активного агента с медианным размером частиц, по данным лазерной дифракции, менее 5 мкм.

[0106] В другом аспекте монофазная композиция содержит от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, сахарозы ацетата изобутирата; поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую концевую алкоксигруппу, причем концевая алкоксигруппа состоит из 12 атомов углерода, а молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) составляет по меньшей мере 70:30; и органический растворитель, который поддерживает композицию монофазной при 25 °C и давлении, равном 1 атмосфере.

[0107] Фармацевтический активный агент может быть растворен или суспендирован в композиции. Частицы, содержащие фармацевтический активный агент, которые применяются для получения раскрытых композиций, обычно имеют медианный размер частиц, по данным лазерной дифракции, выстраиваясь от 0,1 мкм до 100 мкм, например, от 0,2 мкм до 50 мкм, от

0,25 мкм до 50 мкм, от 0,1 мкм до 25 мкм, от 0,1 мкм до 10 мкм, от 0,2 мкм до 10 мкм, от 0,5 мкм до 10 мкм, от 0,5 мкм до 7 мкм или от 1 мкм до 5 мкм.

[0108] Если частицы относительно большие, например, медианный размер частицы, по данным лазерной дифракции, превышает 10 мкм, частицы проявляют тенденцию оседать из суспензии в препаратах с более низкой вязкостью. Если частицы относительно маленькие, размер частиц может меняться за счет перекристаллизации, которая влияет на зависимость профиля высвобождения от продолжительности хранения.

[0109] В контексте настоящего описания медианный размер частиц, по данным лазерной дифракции, обозначает размер частиц перед добавлением носителя. Таким образом, перечисленные композиции «изготовлены из» или «могут быть получены объединением» частиц, содержащих фармацевтический активный агент, и одного или более дополнительно указанных компонентов.

[0110] В некоторых случаях растворимость фармацевтического активного агента в композиции при 25°C составляет менее чем около 100 мг/мл, например, менее чем около 50 мг/мл, менее чем около 10 мг/мл, менее чем около 5 мг/мл, менее чем около 1 мг/мл или менее чем около 0,1 мг/мл.

[0111] В одном аспекте фармацевтический активный агент содержит по меньшей мере один член, выбранный из пептида, белка, антитела, углевода, молекулы небольшого размера, нуклеиновой кислоты и нуклеозида.

[0112] Характерные фармацевтические активные агенты включают лекарственное средство, пептид, белок, углевод (в том числе моносахариды, олигосахариды и полисахариды), нуклеопротеин, мукопротеин, липопротеин, синтетический полипептид или белок, или молекулу небольшого размера, присоединенную к белку, антитело, гликопротеин, стероид, нуклеиновую кислоту (любая форма ДНК, в том числе, кДНК или РНК или ее фрагмент), нуклеотид, нуклеозид, олигонуклеотиды (в том числе, антисмысловые олигонуклеотиды), ген, липид, гормон, минеральную добавку, витамин, включая витамин С и витамин Е, или комбинации любого из упомянутого выше, которое вызывает(-ют) биологический эффект при введении животному *in vivo*, в том числе, без ограничения, птицам и млекопитающим, включая человека.

[0113] Лекарственное средство обозначает любую субстанцию, применяемую внутрь или наружно в качестве медикамента для лечения, излечения или предупреждения заболевания или расстройства, и включает, без ограничения, иммуносупрессанты, антиоксиданты, анестезирующие средства, химиотерапевтические агенты, стероиды (в том числе, ретиноиды), гормоны, антибиотики, противовирусные агенты, противогрибковые агенты, антипролиферативные агенты, антигистаминные средства, антикоагулянты, агенты против фотостарения, меланотропные пептиды, нестероидные и стероидные противовоспалительные соединения, антипсихотические агенты и поглощающие радиацию средства, в том числе УФ-поглотители.

[0114] В одном варианте реализации изобретения, раскрытом в настоящем описании, фармацевтический активный агент представляет собой вакцину, и доставляемая субстанция представляет собой антиген. Антиген может происходить из клетки, бактерии или вирусной частицы или их части. Как определяется в настоящем описании, антиген может быть белком, пептидом, полисахаридом, гликопротеином, гликолипидом, нуклеиновой кислотой или их комбинацией, которая вызывает иммуногенный ответ у животного, например, млекопитающего, птицы или рыбы. Как определяется в настоящем описании, иммуногенный ответ может быть гуморальным или клеточно-опосредованным. В случае если материал, на который должен быть направлен иммуногенный ответ, обладает слабыми антигенными свойствами, он может быть конъюгирован с носителем, например, альбумином или гаптеном, с применением стандартных методов образования ковалентной связи, например, с помощью одного из нескольких коммерчески доступных наборов реактивов.

[0115] Примеры антигенов включают вирусные белки, например, белки вируса гриппа, белки вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и белки вируса гепатита А, В или С, а также бактериальные белки, липополисахариды, например, клеточные стенки Грамотрицательных бактерий и белки *Neisseria gonorrhoea*, а также парвовирус.

[0116] Неограничивающие примеры фармацевтических активных агентов включают противоиные агенты, например, нитрофуразон, натрия пропионат, антибиотики, в том числе пенициллин, тетрациклин,

окситетрациклин, хлортетрациклин, бацитрацин, нистатин, стрептомицин, неомицин, полимиксин, грамицидин, хлорамфеникол, эритромицин и азитромицин; сульфонамиды, в том числе сульфацетамид, сульфаметизол, сульфаметазин, сульфадиазин, сульфамеразин и сульфизоксазол, а также противовирусные агенты, в том числе идоксуридин; противоаллергические агенты, например, антазолин, метапиритен, хлорфенирамин, пириламин, профенпиридамин, гидрокортизон, кортизон, гидрокортизона ацетат, дексаметазон, дексаметазон 21-фосфат, флуоцинолон, триамцинолон, медризон, преднизолон, преднизолон 21-натрия сукцинат и преднизолона ацетат; десенсибилизирующие агенты, например, антигены пыльцы амброзии, антигены пыльцы, вызывающей сенную лихорадку, антиген пыли и молочный антиген; вакцины, например, против оспы, желтой лихорадки, чумы плотоядных, чумы свиней, ветряной оспы, антитоксин скарлатины, анатоксин дифтерии, анатоксин столбняка, голубиной чумы, коклюша, гриппа, бешенства, свинки, кори, полиомиелита и псевдочумы птиц (болезни Ньюкасла); деконгестанты, например, фенилэфрин, нафазолин и тетрагидразолин; миотические и антихолинэстеразные агенты, например, пилокарпин, эсперина салицилат, карбахол, диизопропилфторфосфат, фосфолина йодид и демекария бромид; парасимпатолитики, например, атропина сульфат, циклопентолат, гоматропин, скополамин, тропикамид, эукатропин и гидроксиамфетамин; симпатомиметики, например, эпинефрин; седативные средства и снотворные средства, например, пентобарбитал натрий, фенобарбитал, секобарбитал натрий, кодеин, (а-бромизовалерил)мочевина, карбромал; тимолептики, например, 3-(2-аминопропил)индолацетат и 3-(2-аминобутил)индолацетат; транквилизаторы, например, резерпин, хлорпромайлин и тиопропазат; андрогенные стероиды, например, метилтестостерон и флуориместерон; эстрогены, например, эстрон, 17-бета-эстрадиол, этинилэстрадиол и диэтилстильбэстрол; прогестины, например, прогестерон, мегестрол, меленгестрол, хлормадион, этистерон, норэтинодрел, 19-норпрогестерон, норэтиндрон, медроксипрогестерон и 17-бета-гидроксипрогестерон; гуморальные агенты, например, простагландины, например, PGE.sub.1, PGE.sub.2 и PGF.sub.2; жаропонижающие средства, например, аспирин, натрия салицилат и салициламид; спазмолитические

средства, например, атропин, метантелин, папаверин и метскополамина бромид; антималярийные агенты, например, 4-аминохинолины, 8-аминохинолины, хлорохин и пириметамин, антигистаминные средства, например, дифенгидрамин, дименгидринат, трипеленнамин, перфеназин и хлорфеназин; кардиотонические агенты, например, дибензгидрофлуметиазид, флуметиазид, хлортиазид и аминотрат; антипсихотические агенты, включая типичные и атипичные антипсихотические агенты, причем атипичные антипсихотические агенты включают рисперидон, палиперидон или оланзапин; алиментарные агенты, например, витамины, природные и синтетические биологически активные пептиды и белки, в том числе факторы роста, факторы клеточной адгезии, цитокины и модификаторы биологического ответа; вместе с фармацевтически приемлемыми солями упомянутого выше.

[0117] Фармацевтический активный агент обычно входит в композицию в количестве, достаточном для введения животному или растительному хозяину эффективного количества для достижения желательного эффекта. Количество фармацевтического активного агента, введенного в композицию, зависит от желательного профиля высвобождения, концентрации фармацевтического активного агента, необходимой для биологического эффекта, и желательного периода высвобождения фармацевтического активного агента.

[0118] Концентрация фармацевтического активного агента в композиции будет дополнительно зависеть от абсорбции, инактивации и скорости выведения фармацевтического активного агента, а также других факторов, известных специалисту в данной области. Необходимо отметить, что дозы также будут варьировать с тяжестью состояния, которое необходимо облегчить. Кроме того, необходимо понимать, что для любого конкретного субъекта, конкретные схемы введения должны быть скорректированы через некоторое время согласно индивидуальной потребности и профессиональному суждению лица, которое осуществляет или контролирует введение раскрытых композиций, и что диапазоны концентрации, раскрытые в настоящем описании, являются только примерными и не предназначены для ограничения объема или практики настоящего изобретения. Композиции можно вводить в виде однократной дозы,

или их можно делить на несколько меньших доз, которые вводят с варьирующими промежутками времени.

[0119] В некоторых случаях фармацевтический активный агент включает антипсихотический агент, например, атипичный антипсихотический агент. Примеры антипсихотических лекарственных средств включают, без ограничения, метаболитные агонисты рецептора глутамата 2, ингибиторы переносчика глицина 1, частичные агонисты рецепторов дофамина, хлорпромазин, флуфеназин, мезоридазин, перфеназин, прохлорперазин, промазин, тиоридазин/сульфоридазин, трифлуоперазин, бутирофеноны (азаперон, бенперидол, дроперидол, галоперидол), тиоксантены (флупентиксол, хлорпротиксен, тиотиксен, зуклопентиксол), дифенилбутилпиперидины (флуспирилен, пенфлуридол, пимозид, локсапин), бутирофеноны (мелперон), индолы (сертиндол, ципразидон, молидон), бензамиды (сульпирид, ремоксиприд, амисульприд), диазепины/оксазепины/тиазепины (клозапин, оланзапин, кетиапин), арипипразол, рисперидон, палиперидон, зотепин), амисульприд, азнапин, илоперидон, луразидон, каннабидиол, тетраеназин и L-теанин, включая их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, основания и эфирные формы. Комбинации двух или более из указанных соединений или комбинации с другими соединениями включены в настоящее описание.

[0120] Например, фармацевтический активный агент может включать по меньшей мере один член, выбранный из хлорпромазина, флуфеназина, мезоридазина, перфеназина, прохлорперазина, промазина, тиоридазина, сульфоридазина, трифлуоперазина, молиндона, азаперона, бенперидола, дроперидола, галоперидола, флупентиксола, хлорпротиксена, тиотиксена, зуклопентиксола, флуспирилена, пенфлуридола, пимозида, локсапина, мелперона, сертиндола, ципразидона, сульпирида, ремоксиприда, амисульприда, клозапина, оланзапина, кетиапина, арипипразола, рисперидона, палиперидона, зотемина, амисульприда, азнапина, илоперидона, луразидона, каннабидиола, тетраеназина и L-теанина или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых случаях фармацевтический активный агент включает рисперидон или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемый сложный эфир.

[0121] Примеры солей включают гидрохлорид, фосфат, цитрат, малеат, мезилат, памоат и нафталин-2-сульфоната моногидрат. Например, характерные соли включают рисперидона памоат и рисперидона нафталин-2-сульфонат. В некоторых случаях, соль является липофильной. Примером сложного эфира является палиперидона пальмитат.

[0122] Фармацевтический активный агент обычно присутствует в композициях в диапазоне от 0,5 масс.% до 50 масс.%, например, от 0,5 масс.% до 30 масс.%, от 1 масс.% до 25 масс.%, от 1 масс.% до 20 масс.%, от 2 масс.% до 20 масс.%, от 5 масс.% до 20 масс.%, от 5 масс.% до 25 масс.%, от 8 масс.% до 20 масс.%, от 10 масс.% до 20 масс.% или от 15 масс.% до 20 масс.%, в пересчете на общую массу композиции. Для высокоактивных фармацевтических активных агентов, например, факторов роста, типичные диапазоны включают менее чем 1 масс.%, и даже менее чем 0,0001 масс.%.

[0123] Композиции могут содержать один или более неполимерных, не растворимых в воде материалов жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которых составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, которые в неразведенном виде не кристаллизуются при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере. Например, вязкость МЖНВВ при 37°C может составлять по меньшей мере 10000 сП, по меньшей мере 15000 сП, по меньшей мере 20000 сП, по меньшей мере 25000 сП или по меньшей мере 50000 сП. Термин «не растворимый в воде» обозначает материал, растворимость которого в воде в условиях окружающей среды составляет менее 1 масс.%.

[0124] В некоторых случаях вязкость МЖНВВ существенно снижается при смешивании с растворителем для получения материала жидкого носителя с низкой вязкостью («МЖННВ»), который может быть смешан с субстратом для контролируемой доставки. Композицию МЖННВ/субстрат обычно легче доставить в организм, чем композицию МЖНВВ/субстрат, поскольку она легче втекает и вытекает из шприцев или других средств имплантации, и с легкостью может быть получена в виде эмульсии. МЖННВ может иметь любую желательную вязкость. Было обнаружено, что диапазон вязкости для МЖННВ менее чем приблизительно 2000 сП, например, менее чем 1000 сП, при скорости сдвига  $200 \text{ с}^{-1}$  и температуре 25°C, обычно пригоден для применения *in vivo*.

[0125] В одном варианте реализации изобретения, в качестве МЖНВВ применяется сахарозы ацетат изобутират («САИБ»), молекула сахарозы номинально этерифицированная предпочтительно двумя молекулами уксусной кислоты и шестью фрагментами изомасляной кислоты.

[0126] САИБ нетоксичен при приеме внутрь и в настоящий момент применяется для стабилизации эмульсий в пищевой промышленности. Он представляет собой жидкость с высокой вязкостью и обладает необыкновенным свойством резко менять вязкость при небольшом нагревании или добавлении растворителей. Он растворим в большом количестве биосовместимых растворителей. В растворе или эмульсии, САИБ может применяться в форме инъекции или аэрозольного спрея. САИБ совместим с эфирами целлюлозы и другими полимерами, которые могут влиять на скорость доставки субстанции.

[0127] В некоторых вариантах реализации изобретения МЖНВВ может представлять собой стеаратные эфиры, например, пропиленгликоля, глицерила, диэтиламиноэтила и гликоля, стеаратные амиды и другие амиды длинноцепочечных жирных кислот, например, N,N'-этилендистеарамид, стеарамид МЭА и ДЭА, этиленбистеарамид, кокоamina оксид, длинноцепочечные жирные спирты, например, цетиловый спирт и стеариловый спирт, длинноцепочечные эфиры, например, миристилмирилат, бегениэрукат, и глицерилфосфаты. В конкретном варианте реализации изобретения, МЖНВВ является ацетилованным дистеаратом сахарозы (Crodesta A-10). Дополнительные материалы, пригодные для применения в качестве МЖНВВ, раскрыты в Публикации Патентной заявки США 2004/0101557 Gibson et al.

[0128] Количество МЖНВВ в композиции будет зависеть от желательных свойств композиции и растворяющей способности выбранного растворителя. Если выбранный растворитель обладает слабой растворяющей способностью, то фактическое количество растворителя может быть больше, с соответствующим уменьшением количества МЖНВВ в композиции. МЖНВВ обычно присутствует в композициях с контролируемой доставкой в количестве, варьирующем от около 10 масс.% до около 99,5 масс.%, например, от 25 масс.% до 95 масс.%, от 25 масс.% до 85 масс.%, от 30 масс.% до 60 масс.% и от 45 масс.% до 55 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.

[0129] Композиции могут содержать один или более полимеров, например, полимер на основе молочной кислоты. Полимер на основе молочной кислоты обычно является биоразлагаемым и биосовместимым.

[0130] Полимер на основе молочной кислоты может применяться для модификации профиля высвобождения фармацевтического активного агента, подлежащего введению, повышения целостности композиции или другой модификации свойств композиции.

[0131] Примером свойства композиции является смешиваемость или растворимость полимера в композиции с МЖНВВ. В ситуациях, где полимер не смешивается или не растворяется в композиции с МЖНВВ, может происходить разделение фаз полимера и МЖНВВ. Если это происходит, может быть очень сложно снова смешать полимер и МЖНВВ, особенно в момент применения. При неправильном повторном смешивании композиции она может не высвободить лекарственное средство желательным образом. Дополнительно, композиции может быть трудно вводить. Соответственно, желательными являются композиции с высокой смешиваемостью или растворимостью полимера в композиции с МЖНВВ.

[0132] Полимер на основе молочной кислоты может быть линейным или разветвленным. Полимер на основе молочной кислоты может быть ненасыщенным или насыщенным.

[0133] Полимер на основе молочной кислоты может включать гомополимер, т.е., поли(молочную кислоту), содержащий полилактид, для целей настоящего изобретения.

[0134] Альтернативно, полимер на основе молочной кислоты может включать сополимер. В дополнение к молочной кислоте, полимер может дополнительно содержать повторяющиеся фрагменты других подходящих материалов, в том числе, без ограничения, повторяющиеся остатки гликолевой кислоты, повторяющиеся остатки гликолида, повторяющиеся остатки полиэтиленгликоля, повторяющиеся остатки капролактона, повторяющиеся остатки валеролактона и т.п.

[0135] Например, полимер на основе молочной кислоты может включать поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую поли(лактид)(гликолид), для целей настоящего изобретения.

[0136] Обычно молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) варьирует от 100:0 до 40:60, например, от 95:5 до 60:40, от 65:35 до 90:10 или от 75:25 до 85:15. В некоторых случаях молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) составляет более, чем 65:35, например, более чем 70:30 или более чем 75:25. Полимеры с более высоким соотношением М:Г демонстрируют тенденцию к большей совместимости с сахарозы ацетатом изобутиратом и к более длительным профилям высвобождения.

[0137] Средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты обычно варьирует от 1000 Дальтон до 30000 Дальтон, например, от 4000 Дальтон до 15000 Дальтон, дополнительно, например, от 5000 Дальтон до 30000 Дальтон, от 6000 Дальтон до 30000 Дальтон, или от 7000 Дальтон до 30000 Дальтон, в качестве другого примера, от 5000 Дальтон до 15000 Дальтон, от 6000 Дальтон до 15000 Дальтон или от 7000 Дальтон до 15000 Дальтон, и, в качестве дальнейшего примера, от 5000 Дальтон до 10000 Дальтон. Средневзвешенная молекулярная масса может равняться около 15000 Дальтон или менее, например, равняться около 12500 Дальтон или менее или равняться около 10000 Дальтон или менее. Полимеры с более низкой молекулярной массой демонстрируют тенденцию к лучшей смешиваемости с сахарозы ацетатом изобутиратом и к более коротким профилям высвобождения.

[0138] Полимер на основе молочной кислоты может содержать концевую алкоксигруппу. Например, полимер на основе молочной кислоты может содержать концевую алкоксигруппу, которая состоит из 8-24 атомов углерода, например, 12 атомов углерода.

[0139] Инициаторы для полимеров включают, без ограничения, диольные инициаторы, в том числе, 1,6-гександиол, 1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол, 1,4-бутандиол и подобные; диольные инициаторы, в том числе, бифункциональные поли(этиленгликоли) (ПЭГ); монофункциональные спиртовые инициаторы, в

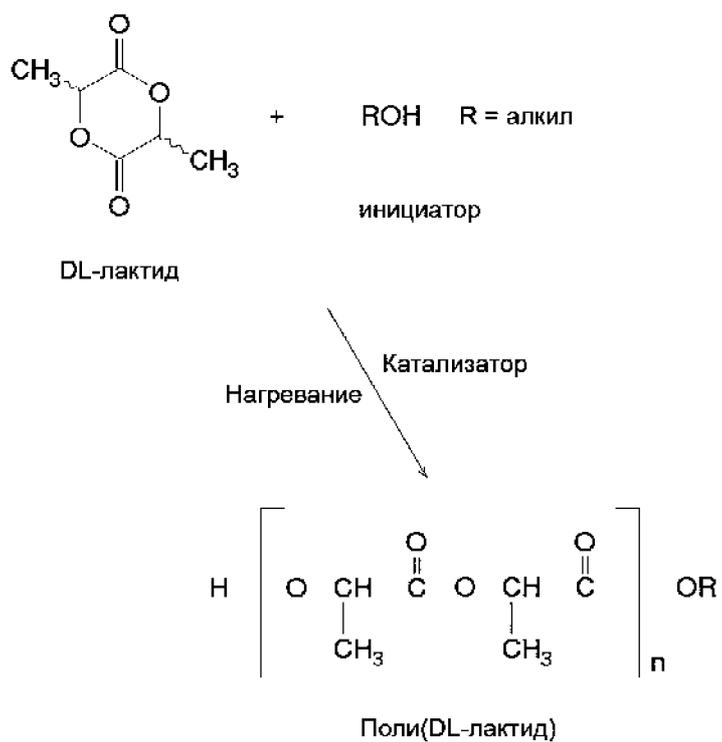
том числе, 1-додеканол, метиллактат, этиллактат и подобные; монофункциональные ПЭГ, в том числе, метокси(полиэтиленгликоль) (мПЭГ); и другие инициаторы, включая воду, гликолевую кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту и подобные. В некоторых случаях полимер на основе молочной кислоты иницируется членом, выбранным из жирного спирта и диола. Например, полимер на основе молочной кислоты может иницироваться 1,6-гександиолом или додеканолом.

[0140] Композиции, содержащие иницированные додеканолом полимеры, демонстрируют тенденцию обеспечивать большую область растворимости, чем композиции, содержащие иницированный 1-гександиолом полимер. В результате, композиции, содержащие иницированный додеканолом полимер, что дает полимер, содержащий концевую алкоксигруппу (которая состоит из 12 атомов углерода), могут требовать меньшего количества растворителя и/или могут демонстрировать тенденцию к большей устойчивости к разделению фаз.

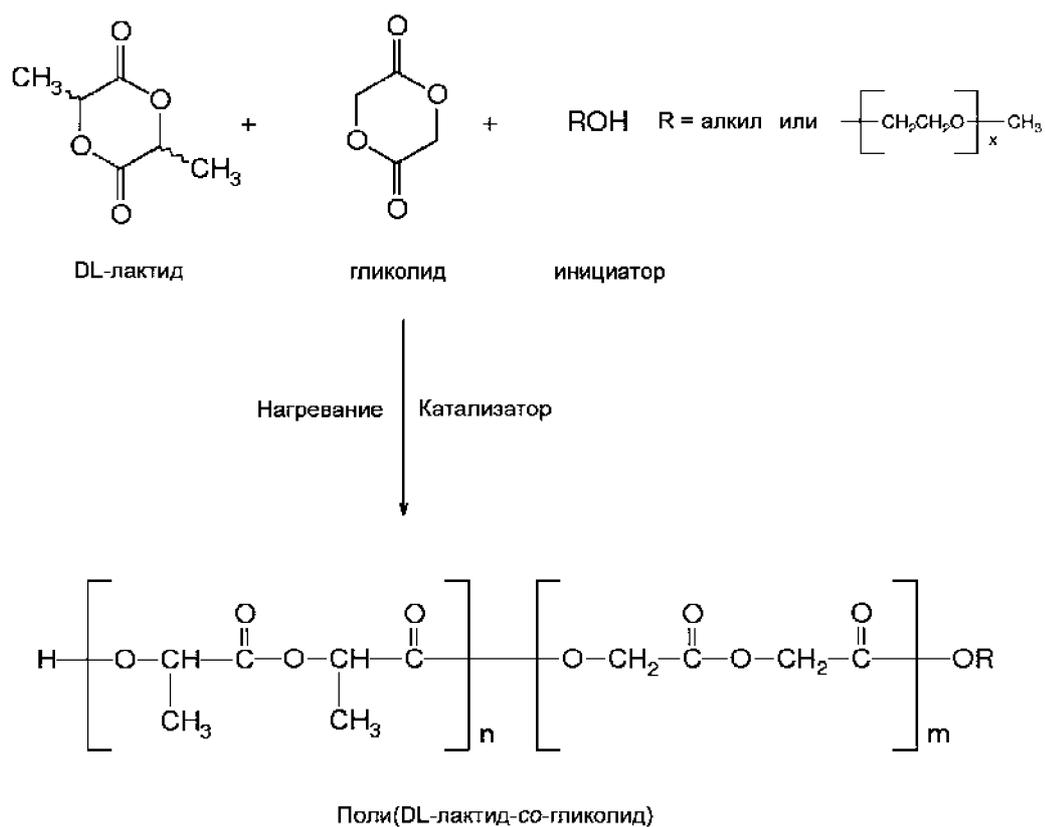
[0141] Неожиданно было обнаружено, что композиции, содержащие полимеры, которые содержат концевую алкоксигруппу и изготовлены из маленьких частиц лекарственного средства, например, с медианным размером частиц, по данным лазерной дифракции, 10 мкм или менее, могут давать меньший выброс лекарственного средства *in vivo*, по сравнению с композициями, в которых применяются другие полимеры. Например, продемонстрировано, что композиции, содержащие иницированную додеканолом ПМГК и изготовленные из респеридона в форме маленьких частиц, дают меньший выброс лекарственного средства, чем композиции, основанные на иницированной гександиолом ПМГК. Полимер на основе молочной кислоты обычно присутствует в количестве, варьирующем от 1 масс.% до 50 масс.%, например, от 1 масс.% до 45 масс.%, от 5 масс.% до 35 масс.%, от 5 масс.% до 30 масс.%, от 5 масс.% до 25 масс.%, от 10 масс.% до 25 масс.%, от 15 масс.% до 45 масс.% или, например, от 15 масс.% до около 35 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.

[0142] Полимеры по настоящему изобретению могут быть изготовлены с применением способов, общеизвестных из уровня техники. Например,

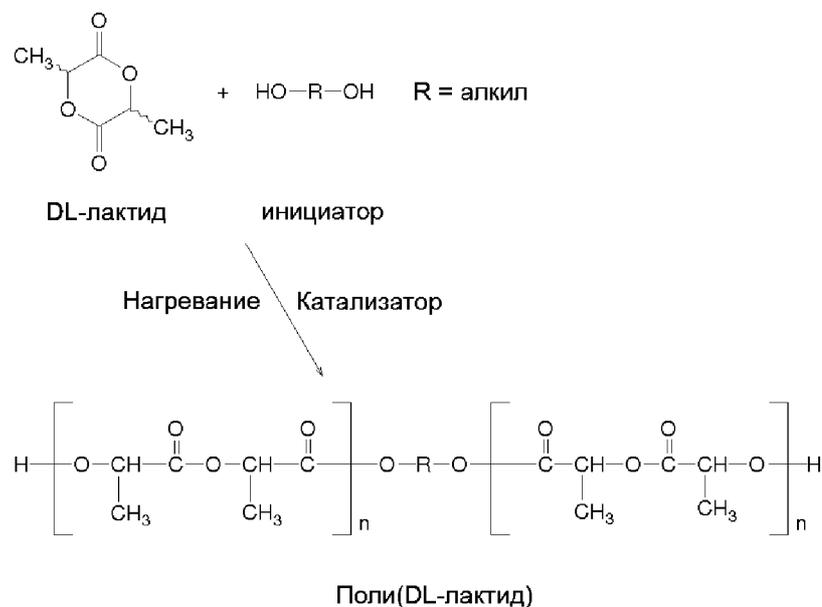
полилактид, инициированный моноспиртом, может быть синтезирован согласно следующему:



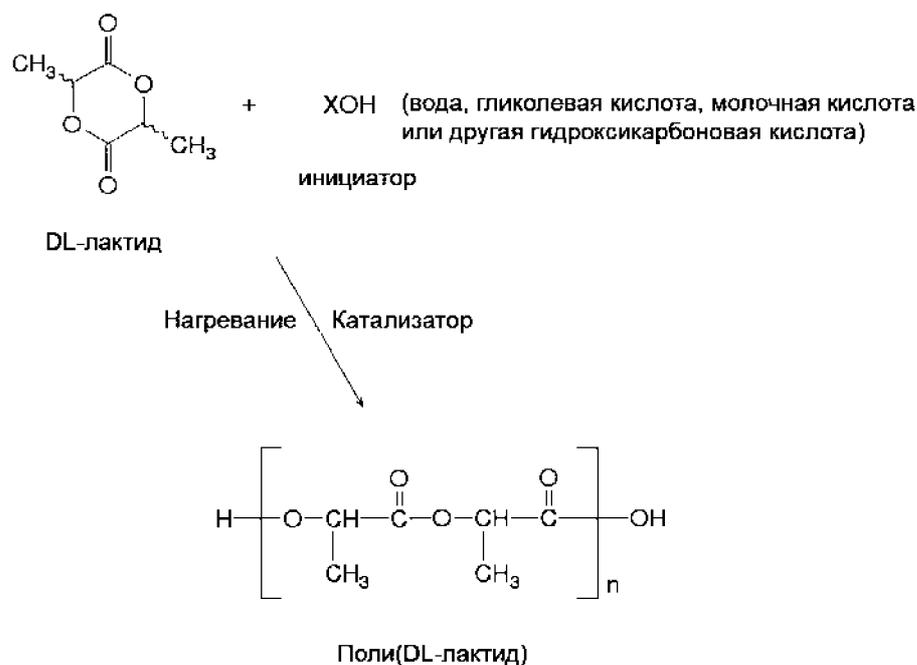
[0143] Поли(лактид)(гликолид), инициированный моноспиртом, может быть синтезирован согласно следующему:



[0144] Полилактид, инициированный диолом, может быть синтезирован согласно следующему:



[0145] Полилактид, инициированный водой или кислотой, может быть синтезирован согласно следующему:



[0146] Композиции могут включать один или более органических растворителей. Растворители, применяемые в практике настоящего изобретения, обычно являются биосовместимыми, полярными, неполярными, гидрофильными, смешиваемыми с водой, растворимыми в воде и/или нетоксичными. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтический активный агент растворим в растворителе. Растворители, применяемые для инъекции раскрытых композиций животным, не должны вызывать существенного раздражения или некроза ткани в месте имплантации, если только раздражение или некроз не являются желательным эффектом.

[0147] Растворитель обычно смешивается с водой и/или растворяется в воде, таким образом, что он будет диффундировать в жидкости организма или другую водную среду, вынуждая композицию стать более вязкой. Дополнительно, некоторые растворители, которые не смешиваются с водой и/или не растворимы в воде, могут применяться в практике изобретения.

[0148] Один или более растворителей должны быть биосовместимыми, что может исключать применение некоторых растворителей в раскрытых композициях. В варианте реализации изобретения один или более растворителей должны хорошо растворять полимер и МЖНВВ.

[0149] Растворитель может содержать по меньшей мере один член, выбранный из N-метилпирролидона (НМП), диметилсульфоксида (ДМСО),

пропиленкарбоната (ПК), бензилового спирта (БС), бензилбензоата (ББ), диметилацетамида, каприлового/капринового триглицерида, полиоксиэтиленового эфира 12-гидроксистеариновой кислоты, этанола, этиллактата, гликофуrolа, пропиленгликоля, ацетона, метилацетата, этилацетата, метилэтилкетона, триацетина, диметилформамида, тетрагидрофурана, капролактама, децилметилсульфоксида, олеиновой кислоты, токоферола, линолевой кислоты, олеиновой кислоты, рицинолевой кислоты, пирролидона, диэтилфталата, изопропилиденглицерина и 1-додецилазациклогептан-2-она. В некоторых случаях, растворитель содержит по меньшей мере один член, выбранный из N-метилпирролидона (НМП), диметилсульфоксида (ДМСО), пропиленкарбоната (ПК), бензилбензоата (ББ), диметилацетамида, каприлового/капринового триглицерида, полиоксиэтиленового эфира 12-гидроксистеариновой кислоты, этанола, этиллактата, гликофуrolа, пропиленгликоля, ацетона, метилацетата, этилацетата, метилэтилкетона, триацетина, диметилформамида, тетрагидрофурана, капролактама, децилметилсульфоксида, олеиновой кислоты, токоферола, линолевой кислоты, олеиновой кислоты, рицинолевой кислоты, пирролидона, диэтилфталата, изопропилиденглицерина и 1-додецилазациклогептан-2-она. В некоторых случаях растворитель содержит N-метилпирролидон. В других случаях растворитель содержит ДМСО.

[0150] В других случаях растворитель содержит пропиленкарбонат. Пропиленкарбонат улучшает осаждение и позволяет продлить период хранения и хранить в холодильнике при 2-8°C.

[0151] Если САИБ применяется в качестве МЖНВВ, типичные растворители включают этанол, диметилсульфоксид, этиллактат, этилацетат, бензиловый спирт, триацетин, N-метилпирролидон, пропиленкарбонат и гликофуrol. Особенно предпочтительные растворители включают этанол, диметилсульфоксид, этиллактат, этилацетат, триацетин, N-метилпирролидон, пропиленкарбонат и гликофуrol. САИБ не смешивается с глицерином, кукурузным маслом, арахисовым маслом, 1,2-пропандиолом, полиэтиленгликолем (ПЭГ200), кунжутным маслом высокой степени очистки и

арахисовым маслом высокой степени очистки. Соответственно, последняя группа растворителей не является предпочтительной для применения с САИБ.

[0152] В некоторых случаях растворитель не является спиртом. Например, в некоторых случаях растворитель не является этанолом. В других случаях растворитель не является бензиловым спиртом. Таким образом, композиция может не содержать спирта, этанола и/или бензинового спирта.

[0153] Растворитель обычно имеет растворяющую способность, равную 25% или выше, например, равную 20% или выше, равную около 15% или выше или равную около 10% или выше.

[0154] Растворитель обычно присутствует в количестве, варьирующем от 1 масс.% до 60 масс.%, например, от 1 масс.% до 50 масс.%, от 1 масс.% до 40 масс.%, от 5 масс.% до 35 масс.%, от 5 масс.% до 30 масс.%, от 10 масс.% до 50 масс.% или от 20 масс.% до 40 масс.%, в пересчете на общую массу композиции. Минимизация общего содержания растворителя в композиции в целом является желательной с биологической точки зрения. Однако увеличение содержания растворителя может сместить динамическое равновесие композиции МЖНВВ/линейного полимера/растворителя от разделения фаз к монофазному состоянию.

[0155] В некоторых вариантах реализации изобретения соотношение массы МЖНВВ, полимера на основе молочной кислоты и растворителя варьирует от 1:0,066-1,3:0,3-1,7, например, 1:0,25-0,5:0,4-0,8.

[0156] В одном варианте реализации изобретения композиция содержит от 5 масс.% до 20 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, частиц, содержащих фармацевтический активный агент, который является рисперидоном или его фармацевтически приемлемой солью, причем медианный размер частиц, по данным лазерной дифракции, варьирует от 0,5 мкм до 7 мкм; и композиция дополнительно содержит от 30 масс.% до 60 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, сахарозы ацетата изобутирата; от 5 масс.% до 30 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, полимера на основе молочной кислоты, который представляет собой поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую концевую алкоксигруппу, причем молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в

поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) варьирует от 95:5 до 60:40, а средневзвешенная молекулярная масса поли(молочной кислоты)(гликолевой кислоты) варьирует от 4000 Дальтон до 15000 Дальтон; и от 10 масс.% до 40 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, растворителя, который является по меньшей мере одним членом, выбранным из N-метилпирролидона, пропиленкарбоната и диметилсульфоксида.

[0157] При желании, различные добавки могут необязательно входить в композициям, для модификации свойств композиций. Добавки могут присутствовать в любом количестве, достаточном для придания желательных свойств композициям. Количество используемой добавки в общем будет функцией природы добавки и эффекта, который достигается, и может быть легко определено специалистом в данной области техники.

[0158] Если добавка(-и) присутствует, она обычно присутствует в композициях в количестве в диапазоне от около 0,1 масс.% до около 20 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, и обычно присутствует в композиции в количестве, варьирующем от около 1, 2 или 5 масс.% до около 10 масс.%, в пересчете на общую массу композиции. Некоторые добавки, например, буферные агенты, могут присутствовать только в небольших количествах относительно общей массы композиции.

[0159] Другой добавкой для применения с настоящими композициями являются небiorазлагаемые полимеры. Неограничивающие примеры незробируемых полимеров, которые могут применяться в качестве добавок, включают: полиакрилаты, этиленвинилацетатные полимеры, целлюлозу и производные целлюлозы, ацилзамещенные ацетаты целлюлозы и их производные, незробируемые полиуретаны, полистиролы, поливинилхлорид, поливинилфторид, поливинилимидазол, хлорсульфонированные полиолефины и полиэтиленоксид.

[0160] Примеры небiorазлагаемых полимеров включают полиэтилен, поливинилпирролидон, этиленвинилацетат, полиэтиленгликоль, целлюлозы ацетат бутират («ЦАБ») и целлюлозы ацетат пропионат («ЦАП»).

[0161] Другим классом добавок, которые могут применяться в раскрытых композициях, являются природные и синтетические масла и жиры. Масла,

полученные от животных или из растительных семян или орехов обычно включают глицериды жирных кислот, главным образом, олеиновой, пальмитиновой, стеариновой и линоленовой. Как правило, чем больше водорода содержит молекула, тем более густым становится масло.

[0162] Неограничивающие примеры подходящих природных и синтетических масел включают растительное масло, арахисовое масло, триглицериды со средней длиной цепи, соевое масло, миндальное масло, оливковое масло, кунжутное масло, арахисовое масло, масло фенхеля, масло камелии, кукурузное масло, касторовое масло, хлопковое масло и соевое масло, неочищенное или рафинированное, а также триглицериды жирных кислот со средней длиной цепи.

[0163] Жиры обычно представляют собой эфиры глицерина высших жирных кислот, например, стеариновой и пальмитиновой. Такие эфиры и их смеси являются твердыми при комнатной температуре и демонстрируют кристаллическую структуру. Примерами являются свиное сало и говяжий жир. В общем масла и жиры увеличивают гидрофобность композиции, замедляя разложение и захват воды.

[0164] Другой класс добавок, которые могут применяться в раскрытых композициях, включает углеводы и производные углеводов. Неограничивающие примеры таких соединений включают моносахариды (простые сахара, например, фруктозу и ее изомер глюкозу (декстрозу)); дисахариды, например, сахарозу, мальтозу, целлюлозу и лактозу; и полисахариды.

[0165] Другие добавки, например, консерванты, стабилизаторы, антиоксиданты, красители, агенты для поддержания изотоничности, увлажнители, секвестранты, витамины и прекурсоры витаминов, поверхностно-активные вещества и т.п., могут быть добавлены при необходимости. Примеры консервантов включают производные парабена, например, метилпарабен и пропилпарабен. Примеры антиоксидантов включают бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат, ацетат витамина Е и очищенный гидрохинон. Увлажнители включают сорбитол. Секвестранты включают лимонную кислоту.

[0166] В некоторых аспектах композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один член, выбранный из повышающих вязкость агентов, антиоксидантов, консервантов и стабилизаторов частиц. Например, композиция может содержать по меньшей мере один член, выбранный из рицинолевой кислоты, блок-сополимера полиоксиэтилена-полиоксипропилена, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля (например, ПЭГ4000) и этоксилированного касторового масла Cremophor EL®, которое содержит эфир полиэтиленгликоля.

[0167] Как отмечалось выше, аспект композиций согласно настоящему описанию представляет собой смешиваемость или растворимость полимера в композиции с МЖНВВ. В ситуациях, где полимер является несмешиваемым или нерастворимым в композиции с МЖНВВ, может происходить разделение фаз полимера и МЖНВВ в композиции. Если это происходит, может быть очень сложно снова смешать полимер и МЖНВВ, особенно в момент применения. При неправильном повторном смешивании или его отсутствии могут возникать нежелательно широкие вариации высвобождения. Соответственно, желательными являются композиции с высокой смешиваемостью или растворимостью полимера в композиции с МЖНВВ.

[0168] Раскрытые композиции обычно обладают высокой смешиваемостью или растворимостью полимера в композиции с МЖНВВ. В одном аспекте изобретения композиция может содержать МЖНВВ, полимер, один или более подходящих растворителей для полимера и один или более подходящих растворителей для МЖНВВ, с получающейся в результате монофазной композицией.

[0169] Растворимость и разделение фаз в различных композициях МЖНВВ/линейный полимер/растворитель могут быть изучены визуальными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники. В композициях со значительной нестабильностью или тенденцией к разделению фаз, линейный полимер может поглощать растворитель, но остается отдельным, наиболее вязким слоем или фазой в композиции. Другие композиции могут приобретать форму однородного прозрачного раствора при достаточном нагревании и перемешивании. Однако при охлаждении до комнатной

температуры, могут образовываться две прозрачные жидкие фазы. Иногда два прозрачных слоя может быть сложно обнаружить, поэтому необходим яркий свет и тщательная инспекция композиции, чтобы различить границу между двумя фазами. В ряде случаев композиции могут быть прозрачными и однородными при начальном охлаждении до комнатной температуры, но при отстаивании при комнатной температуре в течение нескольких дней или дольше, композиции могут разделяться на две фазы. Для композиций, которые находятся на границе разделения фаз, композиция может становиться мутной, и иногда медленно разделяться на две фазы.

[0170] МЖНВВ, полимер на основе молочной кислоты и растворитель обычно являются монофазными в условиях хранения при 25°C в течение периода времени, например, 7 дней, 1 месяца, 24 месяцев или дольше.

[0171] В одном варианте реализации изобретения, композиция является монофазной и содержит: от 25 масс.% до 80 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, сахарозы ацетата изобутирата; поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), содержащую концевую алкоксигруппу, причем концевая алкоксигруппа состоит из 12 атомов углерода, причем молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте в поли(молочной кислоте)(гликолевой кислоте) составляет по меньшей мере 70:30; и органический растворитель, который поддерживает композицию монофазной при 25 °С и давлении, равном 1 атмосфере.

[0172] В другом аспекте изобретения способ уменьшения разделения фаз включает объединение: фармацевтического активного агента, неполимерного, нерастворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере; полимера на основе молочной кислоты и органического растворителя.

[0173] В другом аспекте изобретения способ уменьшения разделения фаз включает объединение: фармацевтического активного агента со средствами для достижения уменьшения разделения фаз.

[0174] Вязкость композиции обычно составляет менее 5000 сП при скорости сдвига  $50 \text{ с}^{-1}$  и температуре  $25^\circ\text{C}$ , менее 3000 сП при скорости сдвига  $100 \text{ с}^{-1}$  и температуре  $25^\circ\text{C}$ , или менее 3000 сП при скорости сдвига  $200 \text{ с}^{-1}$  и температуре  $25^\circ\text{C}$ . Например, вязкость может варьировать от 50 сП до 2000 сП при скорости сдвига  $150 \text{ с}^{-1}$  и температуре  $25^\circ\text{C}$ , от 50 сП до 2000 сП при скорости сдвига  $200 \text{ с}^{-1}$  и температуре  $25^\circ\text{C}$ , от 200 сП до 1800 сП при скорости сдвига  $500 \text{ с}^{-1}$  и температуре  $25^\circ\text{C}$ , от 300 сП до 1700 сП при скорости сдвига  $500 \text{ с}^{-1}$  и температуре  $25^\circ\text{C}$  или от 500 сП до 1500 сП при скорости сдвига  $200 \text{ с}^{-1}$  и температуре  $25^\circ\text{C}$ .

[0175] В одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент, который является ризперидоном или его фармацевтически приемлемой солью, и средства для расширения профиля высвобождения фармацевтического активного агента при введении композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

[0176] В другом аспекте описания композиция содержит фармацевтический активный агент, который является ризперидоном или его фармацевтически приемлемой солью, и неполимерный, не растворимый в воде материал жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при  $37^\circ\text{C}$ , который в неразведенном виде не кристаллизуется при  $25^\circ\text{C}$  и давлении, равном 1 атмосфере, полимер на основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу, и органический растворитель в соотношении, достаточном, чтобы поддерживать в плазме терапевтически эффективную концентрацию ризперидона или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода по меньшей мере 7 дней при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку. Период может составлять по меньшей мере 14 дней, например, по меньшей мере 21 день, по меньшей мере 28 дней или по меньшей мере 84 дня.

[0177] В другом аспекте композиция содержит ризперидон или его фармацевтически приемлемую соль и неполимерный, не растворимый в воде материал жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при  $37^\circ\text{C}$ , который в неразведенном виде не кристаллизуется при  $25^\circ\text{C}$  и давлении, равном 1 атмосфере, полимер на

основе молочной кислоты, содержащий концевую алкоксигруппу, и органический растворитель в таком соотношении, что при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, обеспечивает AUC (0-1 день), которая составляет менее 20%, например, менее 15%, менее 10% или менее 5% AUC (0-28 дней).

[0178] Еще в одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент, причем при подкожном введении композиции в виде однократной дозы медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, через 4 недели после введения пациенту-человеку варьирует от 20% до 100%, например, от 20% до 75%, от 30% до 60% или от 40% до 50% от общего количества фармацевтического активного агента в композиции.

[0179] В одном аспекте описания композиция содержит фармацевтический активный агент, причем, если композицию поместить в фосфатно-солевой буфер при 37°C, количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, через 4 недели после помещения в фосфатно-солевой буфер варьирует от 20% до 100%, например 30-90%, 40-80% или 50-70% от общего количества фармацевтического активного агента в композиции.

[0180] Еще в одном аспекте описания композиция содержит фармацевтический активный агент, причем, если композицию поместить в фосфатно-солевой буфер при 37°C, количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции за 24 часа после помещения в фосфатно-солевой буфер, составляет менее 20%, например, менее 15%, менее 10% или менее 5% от количества, высвобождающегося за 28 дней. В дальнейшем, количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося за 28 дней после помещения в фосфатно-солевой буфер при 37°C, может составлять более 50%, например, более 60% или более 70% от общего количества фармацевтического активного агента в композиции.

[0181] В другом аспекте описания композиция содержит фармацевтический активный агент, причем при подкожном введении

композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, обеспечивает AUC (0-1 день), которая составляет менее 20%, например, менее 15%, менее 10% или менее 5% AUC (0-28 дней).

[0182] Еще в одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент, причем при подкожном введении композиции в виде однократной дозы пациенту-человеку, медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, обеспечивает AUC (0-1 день), которая составляет менее 20%, например, менее 10% или менее 5% AUC<sub>inf</sub>.

[0183] В другом аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку: медианная AUC (0-5 часов) фармацевтически активного фрагмента составляет менее 10%, например, менее 8% или менее 5% медианной AUC (0-28 дней), медианная AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80%, например, 15-75% или 20-70% медианной AUC (0-28 дней), и медианная AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80%, например, 15% - 75% или 20% - 70%, медианной AUC (0-28 дней). В некоторых случаях, фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона. Хотя композиции обычно имеют форму жидкости, они могут находиться в форме твердого тела. Поэтому введение 1 мл композиции, возможно, обозначает объем твердого тела, отличающийся тем, что объем твердого тела исключает поры.

[0184] В другом аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку: медианная AUC (0-5 часов) фармацевтического активного агента составляет менее 10%, например, менее 8% или менее 5%, медианной AUC (0-28 дней), медианная AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80%, например, 15-75% или 20-70%, медианной AUC (0-28 дней), и медианная AUC (от 7 дней

до 28 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80%, например, 15-75% или 20-70%, медианной AUC (0-28 дней).

[0185] Еще в одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку: медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает, после того как медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает, медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$ , например, менее чем  $\pm 25\%$ , по меньшей мере в течение 4 дней, например, от 4 дней до 6 дней, и после того как медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови остается стабильной, медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 0% до около 40%, например, от около 5% до около 35%, от около 10% до около 30% или 15-25%, перед снижением. В некоторых случаях фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

[0186] В другом аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку: медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает, после того как медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает, медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$ , например, менее чем  $\pm 25\%$ , по меньшей мере в течение 4 дней, например, от 4 дней до 6 дней, и после того, как медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента остается стабильной, медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает относительно конца

стационарной фазы на величину, варьирующую от около 5% до около 40%, например, от около 5% до около 35%, от около 10% до около 30% или 15-25%, перед снижением.

[0187] В одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку: медианный ФК профиль описывается 3 фазами абсорбции: (1) первая фаза абсорбции происходит сразу после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,1 \text{ час}^{-1}$  до  $0,4 \text{ час}^{-1}$ , например,  $0,2-0,3 \text{ час}^{-1}$ ; (2) вторая фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 2,5 часов до 8,5 часов, например, от 4,5 часов до 6,5 часов после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,0005 \text{ час}^{-1}$  до  $0,005 \text{ час}^{-1}$ , например,  $0,001-0,003 \text{ час}^{-1}$ ; и (3) третья фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 5 дней до 10 дней, например, от 6 дней до 9 дней после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,0005 \text{ час}^{-1}$  до  $0,005 \text{ час}^{-1}$ , например, от  $0,001 \text{ час}^{-1}$  до  $0,003 \text{ час}^{-1}$ .

[0188] В другом аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает медианную максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{\text{max}}$ ) фармацевтически активного фрагмента, варьирующую от около 70% до около 140%, например, 80-125% или 90-115% от 25 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и медианную AUC (0-28 дней) фармацевтически активного фрагмента, варьирующую от около 70% до около 140%, например, 80-125% или 90-115%, от 14200 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента. В некоторых случаях фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

[0189] В других аспектах композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает медианную максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{\text{max}}$ ) фармацевтического активного агента, варьирующую от около 70% до около

140%, например, 80-125% или 90-115% от 11 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и медианную AUC (0-28 дней) фармацевтического активного агента, варьирующую от около 70% до около 140%, например, 80-125% или 90-115% от 3670 нг·час/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[0190] В одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем если композицию вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, она обеспечивает медианный фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента в пределах  $\pm 20\%$ , например, в пределах  $\pm 15\%$  от профиля дозы 100 мг на Фиг. 30, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[0191] В другом аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента, включающий: медианный первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения, например, от 4 часов до 3 дней после введения, медианный второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, например, от 5 дней до 12 дней после введения, и медианный минимум между медианным первым пиком и медианным вторым пиком, и при этом медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови на минимуме варьирует от 40% до 90%, например, 50-80%, от медианной концентрации фармацевтически активного фрагмента в плазме в медианном втором пике. В некоторых случаях, медианный первый пик варьирует от около 15 нг/мл до около 25 нг/мл, например, от около 17 нг/мл до около 23 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента. В некоторых случаях, медианный второй пик варьирует от около 20 нг/мл до около 30 нг/мл, например, от около 22 нг/мл до около 28 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента. В некоторых случаях фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

[0192] Еще в одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента, содержащий: медианный первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения, например, от 4 часов до 3 дней после введения, медианный второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, например, от 5 дней до 12 дней после введения, и медианный минимум между медианным первым пиком и медианным вторым пиком, и при этом медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента на минимуме варьирует от 30% до 90%, например, от 40 до 80% или от 50 до 70% от медианной концентрации в плазме фармацевтического активного агента в медианном втором пике. В некоторых случаях, медианный первый пик варьирует от около 8 нг/мл до около 14 нг/мл, например, от около 9 нг/мл до около 13 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента. В некоторых случаях, медианный второй пик варьирует от около 4 нг/мл до около 10 нг/мл, например, от 5 нг/мл до около 9 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[0193] В одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, она обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента, включающий три фазы: фаза возрастания, в которой медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 5 нг/мл, например, по меньшей мере 10 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, спустя 24 часа после введения, стационарная фаза, варьирующая от 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой медианная концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 5 нг/мл до около 35 нг/мл, например, от 10 нг/мл до около 30 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и конечная фаза,

начинающаяся приблизительно через 6 дней после введения, в которой медианная концентрация фармацевтически активного фрагмента в плазме крови возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно спустя 28 дней после введения. В некоторых случаях фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

[0194] В некоторых аспектах композиция содержит фармацевтический активный агент и носитель, причем, если 1 мл композиции вводят подкожно в виде однократной дозы пациенту-человеку, композиция обеспечивает фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента, включающий три фазы: фаза возрастания, в которой медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 2 нг/мл, например, по меньшей мере 5 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, приблизительно спустя 24 часа после введения, стационарная фаза, варьирующая от около 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой медианная концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента варьирует от около 2 нг/мл до 15 нг/мл, например, от около 5 нг/мл до 10 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно спустя 28 дней после введения.

[0195] В одном варианте реализации изобретения способ улучшения воспроизводимости профиля высвобождения включает объединение: фармацевтического активного агента, неполимерного, не растворимого в воде материала жидкого носителя с высокой вязкостью (МЖНВВ), вязкость которого составляет по меньшей мере 5000 сП при 37°C, который в неразведенном виде не кристаллизуется при 25°C и давлении, равном 1 атмосфере; полимера на основе молочной кислоты и органического растворителя.

[0196] В одном аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент, который является рисперидоном или его фармацевтически

приемлемой солью, и средства для уменьшения осаждения фармацевтического активного агента в композиции.

[0197] В другом аспекте композиция содержит фармацевтический активный агент, причем, если 2 мл композиции поместить в вертикальный флакон емкостью 2 мл на 10 месяцев при температуре 5°C, разница между концентрацией в верхней части и концентрацией в нижней части, деленная на начальную концентрацию, составляет менее 35%, например, менее 15% или менее 10%. Концентрация в верхней части представляет собой концентрацию фармацевтического активного агента в верхних 10% композиции в вертикальном флаконе емкостью 2 мл после хранения в течение 10 месяцев. Концентрация в нижней части представляет собой концентрацию фармацевтического активного агента в нижних 10% композиции в вертикальном флаконе емкостью 2 мл после хранения в течение 10 месяцев. Начальная концентрация представляет собой концентрацию фармацевтического активного агента в композиции перед хранением в течение 10 месяцев.

[0198] В одном аспекте композиция представляет собой дозированную лекарственную форму, содержащую от 0,01 мг до 500 мг, например, от 1 мг до 250 мг или от 10 мг до 100 мг фармацевтического активного агента. Композиция может находиться во флаконе, шприце, предварительно заполненном шприце, аутоинжекторе, безыгольном инжекторе.

[0199] Композиция может находиться в емкости.

[0200] Композиции по настоящему изобретению могут быть получены любым из различных способов и методик, известных и доступных специалистам в данной области техники, с учетом указаний, приведенных в настоящем описании.

[0201] Например, полимер (ДД, ПМГК) можно растворить в пропиленкарбонате. САИБ можно добавить к смеси и позволить раствориться и смешать с получением носителя (САИБ/ПК/ПМГК). Порошок рисперидона (например, полученный помолом гранул на перемешивающем устройстве и лиофилизацией) в дальнейшем может быть добавлен к растворителю, и суспензию можно перемешать с помощью гомогенизатора (или другого подходящего миксера).

[0202] В некоторых вариантах реализации изобретения сначала объединяют растворитель(-и) комнатной температуры, полимер комнатной температуры и МЖНВВ, нагретый до 80°C. Далее перемешивают при 60-80°C в течение периода от нескольких часов до ночи (8-16 часов), пока композиция не будет тщательно перемешана. В других вариантах реализации изобретения линейный полимер растворяют в полном объеме растворителя(-ей). Добавляют горячий МЖНВВ (нагретый вплоть до 80°C). Затем перемешивают при температуре от комнатной температуры до 80°C в течение от 1 часа до ночи (8-16 часов), пока композиция не будет тщательно перемешана. В других вариантах реализации изобретения линейный полимер растворяют в части растворителя(-ей). Смешивают остаток растворителя(-ей) с МЖНВВ. Добавляют горячую смесь МЖНВВ/растворитель (нагретую вплоть до 80°C) к смеси линейного полимера/растворителя(-ей). Далее перемешивают при температурах, которые могут варьировать от комнатной температуры до 80°C, в течение от 1 часа до ночи (8-16 часов), пока композиция не будет тщательно перемешанной.

[0203] Композиции обычно получают при температурах выше комнатной температуры. После смешивания, композиции могут быть снова охлаждены до комнатной температуры и проводят первый визуальный контроль на предмет мутности (указание на начинающееся разделение фаз), присутствия двух слоев жидкости (обычно с низкой или умеренной вязкостью) или присутствия вязкого слоя под менее вязким слоем. Далее композиции можно оставить при комнатной температуре на значительное время (обычно 1 неделя или более) и провести повторный визуальный контроль на предмет мутности, разделения на два слоя с умеренной вязкостью или присутствия вязкого слоя.

[0204] Неожиданным результатом настоящего изобретения является возможность получить частицы маленького размера, содержащие фармацевтический активный агент, например, рисперидон, путем влажного помола. В одном аспекте, способ включает влажный помол фармацевтического активного агента в водном растворе при менее чем 20°C, с получением смолотого фармацевтического активного агента; выдерживание смолотого фармацевтического активного агента при менее чем 5°C; и лиофилизацию смолотого фармацевтического активного агента с получением

лиофилизированного фармацевтического активного агента с медианным размером частиц, по данным лазерной дифракции, менее 10 мкм, например, менее 5 мкм, менее 3 мкм или менее 2 мкм.

[0205] В другом аспекте, суспензию получают влажным помолом фармацевтического активного агента в водном растворе при менее чем 20°C, с получением смолотого фармацевтического активного агента; выдерживанием смолотого фармацевтического активного агента при менее чем 5°C; и лиофилизацией смолотого фармацевтического активного агента, с получением лиофилизированного фармацевтического активного агента с медианным размером частиц, по данным лазерной дифракции, менее 10 мкм, например, менее 5 мкм, менее 3 мкм или менее 2 мкм.

[0206] Композиция может быть облучена гамма-лучами с целью стерилизации композиции. После хранения в течение 150 дней при 37°C, средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты в облученной гамма-лучами композиции составляет по меньшей мере 90%, например, по меньшей мере 95% от средневзвешенной молекулярной массы полимера на основе молочной кислоты другой идентичной композиции, которая не была облучена гамма-лучами перед хранением в течение 150 дней при 37°C. Средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты в композиции после хранения в течение 150 дней при 37°C обычно составляет по меньшей мере 50%, например, по меньшей мере 60% от средневзвешенной молекулярной массы полимера на основе молочной кислоты непосредственно перед облучением гамма-лучами. Таким образом, в одном аспекте настоящего описания предлагается способ стерилизации композиции, который включает облучение гамма-лучами композиции, определенной где-либо в другом месте настоящего описания.

[0207] В некоторых случаях, композицию хранят при комнатной температуре (например, 25°C). В других случаях композицию хранят при 5°C. Еще в других случаях, композицию хранят при -20°C.

[0208] Пропиленкарбонат улучшает показатели осаждения композиций и позволяет продлить срок хранения и хранить в холодильнике при 2-8°C, по сравнению с композициями, содержащими только НМП в качестве

растворителя. Результаты, достигнутые с пропиленкарбонатом, являются неожиданными, поскольку степень улучшения превышает ту, которая могла бы быть предсказана на основании плотности, как более подробно обсуждается ниже.

[0209] Суспензии в пропиленкарбонате обычно проявляют улучшенные, приемлемые показатели осаждения, частично из-за того, что плотность ПК выше, чем плотность НМП. Более высокая плотность носителя ближе к плотности рисперидона; таким образом, указанное свойство помогает воспрепятствовать осаждению лекарственного средства. Другая причина состоит в том, что рисперидон обладает более высокой растворимостью в НМП, чем в ПК. Перекристаллизация и рост кристаллов могут происходить быстрее в содержащих НМП композициях, что с течением времени приводит к увеличению размера частиц и скорости осаждения.

[0210] Осаждение при низкой концентрации сферической частицы в Ньютоновской жидкости описано уравнением осаждения Стокса:

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

где:

$v$  = скорость осаждения

$r$  = радиус частицы

$\rho_1$  и  $\rho_2$  = плотность частиц и жидкости, соответственно

$g$  = ускорение за счет гравитации

$\eta$  = вязкость жидкости

[0211] Для образцов в центрифуге, ускорение за счет гравитации заменено центробежным ускорением в центрифуге:

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)\omega^2 R}{9\eta}$$

где:

$\omega$  = частота вращения

$R$  = радиус центрифуги

[0212] Условия, не подчиняющиеся жестко указанным уравнениям в экспериментах, раскрыты в настоящем описании, но уравнения могут служить руководством к ожидаемой динамике:

- Ожидается, что более крупные частицы (большой  $r$ ) осаждаются быстрее.
- Чем больше разница в плотности между частицей и жидкостью, тем больше ожидаемая скорость осаждения. Ожидается, что отличия в скорости осаждения будут пропорциональны общим отличиям в плотности.
- Ожидается, что в жидкости с более низкой вязкостью частицы будут осаждаться быстрее.

[0213] Величина улучшения показателей осаждения для композиций на основе пропиленкарбоната неожиданно оказалась большей, чем ожидалось на основе теории.

[0214] Не будучи связанными гипотезами, полученный неожиданный результат может отображать более медленную скорость роста размера частиц в процессе хранения для композиций на основе ПК. Непохоже, чтобы это было результатом фактической растворимости рисперидона в носителях плацебо, но, это может отображать растворимость рисперидона в соответствующих растворителях.

[0215] Раскрытые композиции можно вводить субъектам с помощью традиционных способов введения, таких как инъекция. Эффективные количества биологически активных субстанций могут быть введены в раскрытые композиции с целью достижения желательного фармакологического эффекта.

[0216] В одном аспекте описания способ введения фармацевтического активного агента, например, без ограничения, рисперидона, палиперидона или их комбинации, включает введение эффективного количества композиции. Композиция обычно содержит от 0,1 мг до 500 мг, например, от 1 мг до 250 мг, от 5 мг до 150 мг или от 25 мг до 150 мг фармацевтического активного агента, например, рисперидона или его фармацевтически приемлемой соли. Композицию можно вводить на регулярной основе, например, 2 раза в неделю

или 1 раз в месяц. Композицию обычно вводят в количестве, варьирующем от 0,05 мл до 10 мл, например, от 0,1 мл до 8 мл или от 1 мл до 5 мл.

[0217] В одном аспекте, уровень фармацевтического активного агента и любых его метаболитов в плазме пациента составляет по меньшей мере 1 нг/мл, например, по меньшей мере 5 нг/мл или по меньшей мере 8 нг/мл, спустя 28 дней после введения. Например, 9-ОН рисперидон является активным метаболитом рисперидона.

[0218] В другом аспекте  $C_{max}$  фармацевтического активного агента варьирует от 5 нг/мл до 300 нг/мл, например, от 5 до 100 нг/мл, от 10 нг/мл до 70 нг/мл или даже от 100 нг/мл до 200 нг/мл. Соотношение  $C_{max}$  к  $C_{min}$  для фармацевтического активного агента, измеренное спустя 28 дней, 21 день или 14 дней после введения, обычно варьирует от 2 до 40, например, от 5 до 30 или от 10 до 20.

[0219] Количество фармацевтического активного агента, доставленного в плазму крови за 24 часа после подкожного введения обычно варьирует от 0,5% до 50%, например, от 0,5 до 20%, от 0,5 до 15%, от 1 до 10%, от 2 до 5% или даже от 20 до 50%, от общего введенного количества фармацевтического активного агента. Количество фармацевтического активного агента, доставленного в плазму крови за 4 недели после подкожного введения варьирует от 20% до 100%, например, в пределах 20-75% или 30-60% от общего введенного количества фармацевтического активного агента. Количество фармацевтического активного агента, доставленного в плазму крови за 24 часа после подкожного введения, деленное на количество фармацевтического активного агента, доставленного за 4 недели после введения варьирует от 0,05 до 0,2, например, в пределах 0,05-0,15 или 0,08-0,12.

[0220] В одном аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем: AUC (0-5 часов) фармацевтически активного фрагмента составляет менее 10%, например, менее 8% AUC (0-28 дней), AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80%, например, в пределах 20%-70% AUC (0-28 дней), и AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от 10% до 80%, например, в пределах 20%-70% AUC (0-28

дней). В некоторых случаях фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

[0221] В другом аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтически активный агент и носитель, причем: AUC (0-5 часов) фармацевтического активного агента составляет менее 10%, например, менее 8% AUC (0-28 дней), AUC (от 5 часов до 7 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80%, например, в пределах 20%-70% AUC (0-28 дней), и AUC (от 7 дней до 28 дней) фармацевтического активного агента варьирует от 10% до 80%, например, в пределах 20%-70% AUC (0-28 дней).

[0222] В другом аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтически активный агент и носитель, причем: концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает, после того как концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает, концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$ , например, менее чем  $\pm 25\%$ , по меньшей мере в течение 4 дней, например, по меньшей мере в течение 5 дней, и после того как концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента остается стабильной, концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 0% до около 40%, например, от около 5% до около 35%, перед снижением. В некоторых случаях фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

[0223] В дополнительном аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтически активный агент и носитель, причем: концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает, и после того, как концентрация фармацевтического активного агента в плазме возрастает, концентрация фармацевтического активного агента в плазме крови остается стабильной в течение стационарной фазы таким образом, что концентрация фармацевтического активного агента в плазме варьирует в пределах менее чем  $\pm 30\%$ , например, менее чем  $\pm 25\%$ , по меньшей мере в

течение 4 дней, например, по меньшей мере в течение 5 дней, и после того как концентрация фармацевтического активного агента в плазме крови остается стабильной, концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает относительно конца стационарной фазы на величину, варьирующую от около 0% до около 40%, например, от около 5% до около 35%, перед снижением.

[0224] Еще в одном аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем ФК профиль описывается 3 фазами абсорбции: (1) первая фаза абсорбции происходит сразу после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,1 \text{ час}^{-1}$  до  $0,4 \text{ час}^{-1}$ , например, от  $0,2 \text{ час}^{-1}$  до  $0,3 \text{ час}^{-1}$ ; (2) вторая фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 2,5 часов до 8,5 часов, например, от 4,5 часов до 6,5 часов, после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,0005 \text{ час}^{-1}$  до  $0,005 \text{ час}^{-1}$ ; и (3) третья фаза абсорбции происходит после временной задержки, варьирующей от 5 дней до 10 дней, например, от 6 дней до 9 дней, после введения, с константой скорости первого порядка, варьирующей от  $0,0005 \text{ час}^{-1}$  до  $0,005 \text{ час}^{-1}$ , например, от  $0,001 \text{ час}^{-1}$  до  $0,003 \text{ час}^{-1}$ .

[0225] В одном аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{\text{max}}$ ) фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 70% до около 140%, например, в пределах 80%-125% или 90%-115% от 25 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и AUC (0-28 дней) фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 70% до около 140%, например, в пределах 80%-125% или 90%-115% от 14200 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента. В некоторых случаях фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

[0226] В другом аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель,

причем максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) фармацевтического активного агента варьирует от около 70% до около 140%, например, в пределах 80%-125% или 90%-115% от 11 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и AUC (0-28 дней) фармацевтического активного агента варьирует от около 70% до около 140%, например, в пределах 80%-125% или 90%-115% от 3670 нг·час/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[0227] В другом аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента находится в пределах  $\pm 20\%$ , например, в пределах  $\pm 15\%$  от профиля дозы 100 мг на Фиг. 30, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[0228] Еще в одном аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента включает: первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения, например, от 4 часов до 3 дней, второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, например, от 5 дней до 12 дней, и минимум между первым пиком и вторым пиком, и, при этом, концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента на минимуме варьирует от 40% до 90%, например, в пределах 50%-80% от концентрации фармацевтически активного фрагмента в плазме во втором пике. В некоторых случаях первый пик варьирует от около 15 нг/мл до около 25 нг/мл, например, от около 17 нг/мл до около 23 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента. В некоторых случаях, второй пик варьирует от около 20 нг/мл до около 30 нг/мл, например, от около 22 нг/мл до 28 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента. В некоторых случаях фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

[0229] Еще в одном аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента включает:

первый пик в течение первого периода, варьирующего от 2 часов после введения до 4 дней после введения, например, от 4 часов до 3 дней, второй пик в течение второго периода, варьирующего от 4 дней после введения до 14 дней после введения, например, от 5 дней до 12 дней, и минимум между первым пиком и вторым пиком, и, при этом, концентрация фармацевтического активного агента в плазме на минимуме варьирует от 30% до 90%, например, в пределах 50%-80% от концентрации фармацевтического активного агента в плазме во втором пике. В некоторых случаях первый пик варьирует от около 8 нг/мл до около 14 нг/мл, например, от около 9 нг/мл до 13 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента. В некоторых случаях второй пик варьирует от около 4 нг/мл до около 10 нг/мл, например, от около 5 нг/мл до 9 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента.

[0230] В некоторых аспектах способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтически активного фрагмента включает три фазы: фаза возрастания, в которой концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 5 нг/мл, например, по меньшей мере 10 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, спустя 24 часа после введения, стационарная фаза, варьирующая от 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 5 нг/мл до около 35 нг/мл, например, от около 10 нг/мл до около 30 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно спустя 28 дней после введения. В некоторых случаях фармацевтически активный фрагмент состоит из рисперидона и 9-гидроксирисперидона.

[0231] В другом аспекте способ включает введение пациенту композиции, содержащей фармацевтический активный агент и носитель, причем фармакокинетический профиль фармацевтического активного агента включает

три фазы: фаза возрастания, в которой концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает от около 0 нг/мл перед введением до по меньшей мере 2 нг/мл, например, по меньшей мере 5 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, приблизительно спустя 24 часа после введения, стационарная фаза, варьирующая от около 24 часов после введения до около 6 дней после введения, в которой концентрация фармацевтического активного агента в плазме варьирует от около 2 нг/мл до 15 нг/мл, например, от около 5 нг/мл до около 10 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, и конечная фаза, начинающаяся приблизительно спустя 6 дней после введения, в которой концентрация в плазме крови фармацевтического активного агента возрастает перед снижением по меньшей мере приблизительно спустя 28 дней после введения.

[0232] В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация в плазме крови фармацевтически активного фрагмента варьирует от около 5 нг/мл до около 45 нг/мл, например, от около 10 нг/мл до около 35 нг/мл или от около 10 нг/мл до около 30 нг/мл на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, в течение периода от 1 дня после однократного введения до 28 дней после однократного введения. В другом аспекте концентрация фармацевтического активного агента в плазме варьирует от около 2 нг/мл до около 20 нг/мл, например, от около 2 нг/мл до около 15 нг/мл, на 100 мг введенного фармацевтического активного агента, в течение периода от 1 дня после однократного введения до 28 дней после однократного введения.

[0233] Введение может быть подкожным, внутримышечным, парентеральным, через катетер и т.п. Введение может осуществляться с помощью иглы и шприца (например, предварительно заполненного шприца), насоса, пластырного насоса, болюсного инжектора, инфузией, с помощью аутоинжектора и т.п. Если применяется игла, ее длина может равняться 1 дюйму или менее, например, равняться 5/8 дюйма или менее или равняться 0,5 дюйма или менее.

[0234] В некоторых случаях композицию вводят самостоятельно. Композицию может вводить медицинский работник или лицо, не являющееся медицинским работником.

[0235] Композицию можно вводить 1 раз в месяц, 2 раза в месяц, 1 раз в неделю, 1 раз в день и т.п. В некоторых случаях, способ не включает отдельной нагрузочной дозы, которую вводят с другой частотой.

[0236] В одном аспекте изобретения способ лечения по меньшей мере одного из шизофрении и биполярного расстройства включает введение эффективного количества композиции, которая содержит фармацевтический активный агент, являющийся агентом против шизофрении, пациенту, нуждающемуся в этом. Например, агент против шизофрении может включать по меньшей мере одно из рисперидона и палиперидона или их фармацевтически приемлемой соли.

[0237] В одном варианте реализации изобретения композиция содержится в безыгольном инжекторе. В одном варианте реализации изобретения, безыгольный инжектор представляет собой безыгольный инжектор DosePro® производства Zogenix. На Фиг. 1 проиллюстрирован продольный разрез внутренних отделений хранения и введения лекарственного средства безыгольного инжектора DosePro®. Согласно Фиг. 1 сила для инъекции обеспечивается пружиной, сжатой газом, которая содержит цилиндр 1, закрытый с одного конца и содержащий газ, обычно азот, обычно при давлении от 150 до 300 бар. В цилиндре находится шток 2. Конец штока имеет форму усеченного конуса, что включает усеченную часть конуса 3 и кромку 4. Присутствует двойной изоляционный элемент в форме о-кольца 5, расположенный между усеченной частью конуса 3 и кромкой 4. До пуска устройства шток 2 удерживается в положении, проиллюстрированном на Фиг. 1, защелкой 6, которая расположена в желобке в дозирующем элементе. Верхняя поверхность желобка образует поверхность кулачка 7. Следовательно, присутствует сила, побуждающая защелку сместиться влево. В конфигурации, проиллюстрированной на Фиг. 1, смещение защелки ограничено внешним кольцом 8.

[0238] На нижнем конце цилиндра 1 присутствует направленная вовне кромка 9. Цилиндр удерживается на месте обжимом кромки 9 к другой направленной вовне кромке 10 на верхнем конце на соединении 11. Рукав 8 состоит из верхней части рукава 12, в пределах которой расположен цилиндр, и

нижней части рукава 13. Нижняя часть рукава 13 соединена с соединением 11 взаимно-сцепленной винтовой резьбой 14, образованной на внутренних и внешних стенках нижней части рукава 13 и соединения 11, соответственно.

[0239] В инжекторе содержится картридж 15, в котором содержится лекарственное средство. В картридже присутствует поршень 16, размещенный там герметично и с возможностью скольжения. Поршень 16 может содержать цилиндрическую часть, содержащую два ребра большего диаметра, и часть в форме усеченного конуса. Поршень 16 находится в контакте с лекарственным средством 17, и на другом конце картриджа 15 присутствует выходное отверстие для инъекции 18. Смежно с отверстием 18 расположено уплотнение стыка 19, находящееся в держателе уплотнения 20. Уплотнение стыка 19 требуется для заполнения безыгольного устройства, как описано в РСТ/GB9700889. Пробка 20а герметически закупоривает лекарственное средство в капсуле. Уплотнитель 19, держатель уплотнителя 20 и пробка 20а составляют колпачок, который необходимо удалить перед введением.

[0240] Для приведения устройства в состояние готовности к пуску, необходимо отломить колпачок в месте ломкого соединения 21. Это удаляет уплотнитель 19 и открывает доступ к отверстию 18. Блокирующий пуск механизм 22, который препятствует движению картриджа с лекарственным средством обратно в верхнюю часть рукава 22, таким образом, препятствуя введению, удаляют. В конце, защелка 6 должна быть перемещена из первого (предохранительного) положения во второе положение (готовность к введению).

[0241] Защелка 6 помещена в желобок в дозирующем элементе 2, при этом желобок имеет не только поверхность кулачка 7, но и запирающую поверхность 27, которая перпендикулярна оси дозирующего элемента и размещена радиально по направлению вовнутрь поверхности кулачка 7. Дополнительно, для доступа к защелке 6 присутствует отверстие 28 в верхней части рукава 12, которое до пуска выровнено с защелкой 6.

[0242] Фиг. 2а, б и с иллюстрируют действие предохранительного механизма. Если защелка и дозирующий элемент собраны в начальном положении, защелка занимает первое (предохранительное) положение, как проиллюстрировано на Фиг. 2а. В этом положении часть сцепления

дозировочного элемента и защелки 29 приводится в действие запирающей поверхностью 27. Сила трения гарантирует жесткое удерживание защелки запирающей поверхностью — обычно дозирующий элемент оказывает усилие по меньшей мере 100 Н.

[0243] Защелку помещают во второе положение (готовность к введению) с применением иглы, которая подогнана к отверстию 28, чтобы толкнуть защелку в направлении стрелки Р в положение, проиллюстрированное на Фиг. 2b (и на Фиг. 1). В этом положении дозирующий элемент, сцепленный с частью защелки 29, находится в контакте с радиально внутренним концом поверхности кулачка 7.

[0244] Для введения отверстие 18 далее размещают напротив кожи больного. На практике это включает удерживание устройства за верхнюю часть рукава 12. Далее верхнюю часть рукава 12 перемещают вниз относительно нижней части рукава 13, выравнивая отверстие 25 в стенке верхней части рукава 8 с защелкой 6. Затем защелка сдвигается влево в отверстие 25, под действием силы, прилагаемой к ней поверхностью кулачка 7, образованной в дозирующем элементе 3, в положение, проиллюстрированное на Фиг. 2c. Далее инжектор осуществляет введение.

[0245] Предпочтительно иметь механизм, который переводит устройство в состояние готовности к введению простым движением или движениями. Фиг. 3 иллюстрирует один вариант реализации комбинированного безыгольного инжектора плюс средства для высвобождения предохранительного механизма 30. На указанной Фиг. средства для высвобождения предохранительного механизма состоят из внешнего колпачка 31, к которому примыкают и жестко удерживаются держатель уплотнителя 20, рычаг 32 и воротник 33. Рычаг содержит губу 34 в дальнем конце, над которой расположен колпачок 31. Это гарантирует, что рычаг 32 не может быть перемещен до удаления внешнего колпачка 31, что в свою очередь гарантирует, что потребитель не может переместить защелку или высвободить предохранительный механизм до удаления колпачка. Рычаг 32 вращается вокруг оси точки опоры 35, причем контакт вращающейся поверхности с инжектором осуществляется поверхностью кулачка 36. Усилие, необходимое для точки опоры рычага 32, находится в

диапазоне от около 2 Н до около 30 Н. Воротник 33 содержит иглу 37, которая вдвигается в устройство через отверстие 28 в верхней части рукава 12, чтобы ударить по дальней стороне защелки 6. Усилие, необходимое для перемещения защелки, находится в диапазоне от около 20 Н до около 120 Н. Для остановки верхней части рукава 12, перемещающейся относительно нижней части рукава 13, присутствуют блокирующие секции 38 между верхней и нижней частями рукава, которые образуют часть воротника 33.

[0246] Для введения содержимого устройства колпачок 31 удаляют, открывая доступ к выходному отверстию для инъекции 18. При удалении внешнего колпачка 31 открывается доступ к губе 34, что позволяет рычагу 32 повернуться вокруг оси точки опоры 35. Рычаг 32 может вращаться только после удаления внешнего колпачка 31. При вращении рычага 32 поверхность кулачка 36 вынуждает воротник 33 переместиться в направлении Q на Фиг. 3, толкая иголку 37 против защелки 6. Когда рычаг 32 поворачивается на полный оборот, приблизительно 180 градусов, защелка 6 перемещается во второе положение, как проиллюстрировано на Фиг. 2b. Блоки 38 больше не ограничивают движение верхней части рукава 12 относительно нижней части рукава 13, и может быть выполнен пуск устройства, как изложено выше. Кроме того, путем соединения колпачка 31 с рычагом 32 гибким соединением на конце 34, механизм может быть конфигурирован таким образом, чтобы гарантировать удаление пробки потребителем, и обеспечивает безопасность в форме однократного действия.

[0247] В одном аспекте безыгольный инжектор содержит композицию, содержащую фармацевтический активный агент. Кроме того, безыгольный инжектор может содержать капсулу лекарственного средства. Капсула лекарственного средства может быть прозрачной или частично прозрачной. Капсула лекарственного средства может быть закрыта на одном конце поршнем. Поршень может содержать полимер, например, прозрачный полимер, и например, политетрафторэтилен. Альтернативно, капсула лекарственного средства может содержать стекло, например, боросиликатное стекло. Стекло может быть обработано для усиления ионного обмена. В некоторых случаях прозрачная часть капсулы лекарственного средства не изменяет цвет при облучении гамма-лучами.

[0248] В некоторых случаях капсула лекарственного средства предварительно заполнена. Безыгольный инжектор может быть одноразовым и пригодным для утилизации.

[0249] Капсула лекарственного средства может быть снабжена по меньшей мере одним отверстием для инъекции. По меньшей мере одно отверстие для инъекции может быть закрыто в процессе хранения уплотнением стыка. Держатель уплотнения может жестко удерживаться около выходного отверстия для инъекции уплотнением стыка. В некоторых случаях уплотнение стыка должно быть удалено перед использованием. Уплотнение стыка может быть соединено с капсулой лекарственного средства по меньшей мере одним элементом, выбранным из: ломкого соединителя, винтового соединителя, штыкового соединителя и соединителя Люэра.

[0250] Безыгольный инжектор может содержать пусковой механизм. Пусковой механизм может быть приведен в действие нажатием по меньшей мере на одно выходное отверстие для инъекции против целевой поверхности для инъекции. Безыгольный инжектор может дополнительно содержать предохранительный механизм, который гарантирует, что устройство не будет приведено в действие преждевременно. Предохранительный механизм гарантирует, что устройство не будет приведено в действие до удаления уплотнения стыка.

[0251] Безыгольный инжектор может содержать автономный источник питания. Источник питания включает по меньшей мере один член, выбранный из: сжатой механической пружины, сжатого газа, пиротехнического заряда и аккумулятора.

[0252] Безыгольный инжектор может дополнительно содержать шток, который при приведении в действие пускового механизма источником питания пересекает промежуток и далее ударяет по поршню, создавая резкий скачок давления в композиции. Вынуждающее усилие со стороны источника питания, масса штока, длина промежутка, механические свойства поршня и размер выходного отверстия для инъекции могут быть выбраны таким образом, что в процессе применения при более чем 90% инъекций подкожно вводится более чем 90% композиции.

[0253] В одном примерном варианте реализации изобретения композицию вводят с применением безыгольного инъектора. Безыгольные инъекторы по ряду причин являются характерными примерами введения антипсихотических активных фармацевтических ингредиентов. Психотические пациенты могут поступать на лечение в чрезвычайно возбужденном состоянии, и вид иглы или прокол кожи иглой могут значительно увеличивать это возбуждение. Психотическое состояние и возбуждение могут увеличивать вероятность беспорядочных движений пациента во время введения композиции, увеличивая риск повреждения для пациента, а также увеличивая риск повреждения или контакта для лица, осуществляющего уход за пациентами. Безыгольные инъекторы исключают требование утилизации острых объектов, дополнительно упрощая процедуры введения и делая их безопаснее.

[0254] В одном аспекте настоящее описание включает дозированную лекарственную форму, которая может представлять собой предварительно заполненный, стерильный, совместимый со стерилизацией гамма-лучами, одноразовый и пригодный для утилизации аутоинъектор, может содержать предохранительный механизм, чтобы воспрепятствовать преждевременному приведению в действие, может содержать дополнительные предохранительные средства, чтобы предупредить или снизить частоту ран, полученных медработником, в том числе, без ограничения, футляры для игл, втягивание иглы и безыгольная инъекция, может быть портативным и содержать автономный источник питания, и может приходить в негодность после применения.

[0255] Примером варианта реализации безыгольного инъектора является предварительно заполненный и портативный с автономным источником питания. Этот вариант реализации изобретения дополнительно упрощает введение и позволяет опытному лицу, осуществляющему уход, уделить больше внимания пациенту и тратить меньше времени на подготовку инъекции. Этот вариант реализации изобретения и исключение требования утилизации острых объектов дополнительно могут позволять введение в домашних условиях или месте проживания или учреждении для лечения хронических больных квалифицированным лицом, осуществляющим уход, членом семьи или самостоятельное введение пациентом. Например, подготовка и введение из

безыгольного инжектора требовали бы менее 10 стадий, например, менее 5 стадий, и в дальнейшем, например, 3 стадий или менее. Например, один вариант реализации изобретения требует только 3 стадий: удаление колпачка выходного отверстия для инъекции, приведение в действие привода предохранительного механизма, чтобы привести устройство в состояние готовности к применению, и нажатие на выходное отверстие для пуска против желательного места инъекции. Кроме того, может быть возможным объединение действий по удалению колпачка с выходного отверстия и приведению в действие предохранительного механизма, что дополнительно упрощает введение.

[0256] Безыгольные инжекторы могут применяться, например, для введения композиций с повышенной вязкостью, в том числе композиций согласно настоящему описанию. Введение композиций с высокой вязкостью с помощью иглы и шприца может быть особенно затруднено из-за необходимости в большом ручном усилии и длительных периодов введения. Такие проблемы часто приводят к необходимости введения с помощью инфузионных или болусных инжекторов. Длительные периоды введения с помощью иглы и шприца или инфузии могут быть особенно проблематичными при лечении психотических пациентов, которые могут поступать в возбужденном состоянии. Безыгольная инъекция может значительно сократить время введения, поскольку соотношение длины выходного отверстия для инъекции к диаметру просвета, очень маленькому по сравнению с игольными системами, например, шприцами или инфузионными системами, в общем, уменьшает или устраняет возникновение вязкого потока в ходе введения, позволяя введение вязких композиций за короткое время. Этот признак в сочетании с автономным источником питания устраняет требование большого ручного усилия. Преимущества безыгольной инъекции для композиций с высокой вязкостью раскрыты в US 8066661.

[0257] Комбинация достаточно мощного источника энергии и низких потерь вязкости в безыгольном инжекторе приводит к очень короткому периоду введения, в общем, менее 0,5 с, например, менее 0,2 с, и в дальнейшем, например, около 0,1 с или менее. Такие короткие периоды введения меньше, чем период реакции человека, и значительно уменьшают возможность движения

пациента в ходе введения, что дополнительно улучшает безопасность для пациента и лица, осуществляющего уход.

[0258] Соблюдение назначенного лечения является проблемой для всех схем лечения, и может быть особенно проблематичным при лечении психотических пациентов. Комбинации признаков системы введения, и особенно безыгольных инъекторов, например, предварительно заполненных, одноразовых, пригодных для утилизации, требующих минимизированного количества стадий для подготовки и введения, портативности, автономного источника питания, отсутствие требования утилизации острых предметов, исключение риска ран, полученных медицинским работником, короткие периоды введения, низкие требования к ручному усилию, возможность введения в домашних условиях или в медицинском учреждении, возможность самостоятельного введения, исключение преждевременного пуска и исключение страха и возбуждения, вызванных иглами. Такие признаки, по отдельности или в комбинации, могут работать таким образом, чтобы улучшить соблюдение предписаний врача.

[0259] Существуют безыгольные инъекторы, в которых применяются множество различных видов энергии, и энергия может поставляться пользователем, например, если пружина вручную сжимается и запирается, чтобы временно хранить энергию до тех пор, пока не потребуются «активизировать» инъектор. Альтернативно, инъектор может поставляться с уже запасенной энергией, например с помощью предварительно сжатой пружины (механически или с помощью газа) или пиротехнического заряда.

[0260] Некоторые инъекторы предназначены для утилизации после однократного применения, тогда как в других присутствуют повторно заряжаемые средства хранения энергии и утилизируемый картридж для лекарственного средства, и существует много комбинаций, чтобы удовлетворить конкретным сферам применения и рынкам. Для целей настоящего описания термин «пусковой механизм» будет применяться для описания хранения энергии и механизма высвобождения, независимо от того, будет ли он объединен с картриджем лекарственного средства. В любом случае, необходимо приложить

достаточное усилие в конце хода поршня, чтобы ввести все лекарственное средство при необходимом давлении.

[0261] В EP 0063341 и EP 0063342 раскрыт безыгольный инжектор, оборудованный поршневым насосом для изгнания инъекционной жидкости, который приводится в действие мотором, движимым агентом под давлением. Емкость с жидкостью смонтирована сбоку от поршневого насоса. Количество жидкости, необходимое для инъекции, всасывается в камеру насоса посредством впускного канала и контрольного клапана с откидной крышкой, когда поршень втянут. Как только поршень смещается в направлении корпуса сопла, жидкость вынуждена проходить сквозь выпускной канал к соплу и изгоняется. Поршень поршневого насоса является твердым круглым поршнем.

[0262] В EP 0133471 раскрыт безыгольный модуль для вакцинации, который приводится в действие диоксидом углерода под давлением, из сифонного картриджа с помощью специального клапана.

[0263] В EP 0347190 раскрыт вакуумный инжектор со сжатым газом, в котором глубину проникновения впрыснутого лекарственного средства можно регулировать с помощью давления газа, и объем лекарственного средства можно регулировать с помощью длины хода поршня.

[0264] В EP 0427457 раскрыт безыгольный шприц для подкожного введения, который приводится в действие с помощью сжатого газа посредством двухтактного клапана. Инъекционный агент размещен в ампуле, которая плотно размещена в защитном кожухе, безопасно размещенном в корпусе инжектора. Ампула вставлена в один конец поршневого стержня. На другом конце ампулы размещено сопло, диаметр которого уменьшается по направлению к концу ампулы.

[0265] В WO 89/08469 раскрыт безыгольный инжектор для одноразового применения. В WO 92/08508 раскрыт безыгольный инжектор, предназначенный для трех инъекций. Ампула, содержащая лекарственное средство, ввинчена в один конец пускового модуля, причем поршневой стержень вставлен в открытый конец ампулы. На одном конце ампулы снабжена соплом, через которое изгоняется лекарственное средство. Смещаемая пробка расположена приблизительно посередине длины ампулы. Дозу для инъекции можно

регулировать, меняя глубину ампулы. Поршневой стержень, выдвигаемый из пускового модуля после приведения в действие инжектора, вталкивается обратно вручную. Оба модуля приводятся в действие сжатым газом.

[0266] В WO 93/03779 раскрыт безыгольный инжектор с двухсекционным корпусом и емкостью для жидкости, смонтированной сбоку модуля. Пусковая пружина для поршня приводится в действие пусковым мотором. Пружина высвобождается, как только две части корпуса смещаются друг относительно друга при нажатии на сопло против места инъекции. Соответствующие клапаны установлены во впускном канале для жидкости и в выходном отверстии дозирующей камеры.

[0267] В WO 95/03844 раскрыт другой безыгольный инжектор. Он содержит заполненный жидкостью картридж, который на одном конце оборудован соплом, через которое изгоняется жидкость. На другом конце картридж закрыт поршнем типа колпачка, который можно втолкнуть в картридж. Поршень, нагруженный предварительно сжатой пружиной, после высвобождения пружины вытесняет поршень типа колпачка в картридж на предварительно определенное расстояние, причем необходимое для инъекции количество жидкости в этом случае изгоняется. Пружина приводится в действие, как только на сопло достаточно сильно нажимают против места инъекции. Данный инжектор предназначен для одноразового или многократного применения. Картридж размещен впереди нагруженного пружиной поршня и является фиксированным компонентом инжектора. Положение поршня инжектора, который предназначен для многократного применения, смещается после каждого применения на определенное расстояние по направлению к соплу. Поршень и пусковая пружина не могут быть возвращены в исходное положение. Предварительное сжатие пружины изначально достаточно большое, чтобы изгнать полное количество жидкости в картридже. Пружина может быть сжата снова только в случае разборки инжектора и повторной сборки с новым, полностью заполненным картриджем.

[0268] В патенте США 5891086 раскрыт безыгольный инжектор, объединяющий пусковой механизм и картридж лекарственного средства. Картридж предварительно заполнен жидкостью, которую следует инъекционно

ввести субъекту, и снабжен выходным отверстием для жидкости и свободным поршнем в контакте с жидкостью, пусковым механизмом, содержащим ударный элемент, движимый пружиной и временно сдерживаемый с помощью защелки, причем ударный элемент может двигаться в первом направлении под действием пружины, чтобы вначале ударить по свободному поршню, а затем продолжить перемещение поршня в первом направлении, чтобы выбросить дозу жидкости через выход для жидкости, и, при этом, пружина обеспечивает встроенный запас энергии и приспособлена к перемещению из состояния высокой энергии к состоянию низкой энергии, но не наоборот. Пусковой механизм может содержать запускающий элемент, чтобы оперировать указанной защелкой, и таким образом инициирует инъекцию, только в том случае, если достигнута предварительно определенная сила контакта между выходным отверстием для жидкости указанного картриджа и субъектом. Дальнейшие примеры и усовершенствования к данному безыгольному инжектору можно найти в US6620135, US6554818, US6415631, US6409032, US6280410, US6258059, US6251091, US6216493, US6179583, US6174304, US6149625, US6135979, US5957886, US5891086 и US5480381.

[0269] В патенте США 3859996, Mizzy, раскрыт способ контролируемой утечки, цель которого — гарантировать, что выходное отверстие инжектора размещено правильно с необходимым давлением на кожу субъекта в правильном, нормальном по отношению к коже положении. Если условия размещения удовлетворены, контролируемая утечка прекращается контактным давлением на кожу субъекта, причем давление в контрольном контуре инжектора возрастает до открытия чувствительного к давлению контрольного клапана, что позволяет газу под высоким давлением привести в действие поршень и осуществить инъекцию лекарственного средства.

[0270] В патентах WO 82/02835, Cohen, и Ep-A-347190, Finger, раскрыт способ улучшения герметичного контакта между выходным отверстием и кожей и предупреждения смещения их друг относительно друга. Данный способ заключается в применении вакуумного устройства для всасывания эпидермы прямо и прочно на выходное отверстие для выброса. Выходное отверстие размещают нормально по отношению к поверхности кожи, чтобы всосать

эпидерму в отверстие. Данный способ инъекции лекарственного средства в кожу и механизм инжектора отличаются и неприменимы к настоящему изобретению из-за уникальной конструкции ампулы.

[0271] В патенте США № 3859996, Mizzy, раскрыт чувствительный к давлению рукав на инжекторе, который помещают на субъекта, и таким образом предупреждается приведение инжектора в действие до тех пор, пока не будет достигнуто правильное контактное давление между отверстием и кожей. Основная цель — натянуть эпидермис над выходным отверстием для выброса и ввести лекарственное средство под давлением со скоростью, превышающей скорость деформации эпидермиса, отодвигающегося от выходного отверстия.

[0272] В патенте США № 5480381, Т. Weston, раскрыты средства герметизации лекарственного средства под давлением в достаточно высокой степени, чтобы проколоть эпидермис до того, как у него будет время деформироваться с отходом от отверстия. Кроме того, устройство непосредственно считывает, соответствует ли давление выходного отверстия на эпидермис субъекта предварительно определенному значению, чтобы позволить работу инжектора. Устройство базируется на кулачке и механизме толкателя кулачка для механической последовательности операций, и содержит камеру, снабженную выходным отверстием для изгнания жидкости, и ударным элементом для рассеивания жидкости.

[0273] В патенте США № 5891086, Т. Weston, раскрыт вариант реализации безыгольного инжектора, который содержит камеру, предварительно заполненную сжатым газом, который оказывает постоянное давление на ударный элемент для удара на компоненты картриджа и выбрасывания дозы лекарственного средства. Данное устройство снабжено регулирующей выпуклостью, которая определяет дозу, и зазором для толчка, причем в нем применяется прямое считывание давления контакта, чтобы инициировать инъекцию. В примерном варианте реализации изобретения для введения rispеридона замедленного высвобождения и других активных фармацевтических ингредиентов, композицию можно вводить с применением безыгольного инжектора, который является одноразовым, пригодным для утилизации, портативным и оборудован автономным источником питания,

содержащим сжатый азот. Композицией на фабрике заполняют капсулу из боросиликатного стекла, усиленную ионным обменом. Стеклокапсула запечатана на проксимальном конце поршнем из политетрафторэтилена, модифицированного с целью улучшения его герметизирующих свойств. Стеклокапсула снабжена выходным отверстием для инъекции на дистальном конце, которое герметично запечатано после заполнения и в процессе хранения уплотнителем, который находится в держателе уплотнителя. Стеклокапсула находится в прозрачном пластиковом рукаве, который присоединен к держателю уплотнителя ломким соединением. Инжектор содержит шток, содержащий пару о-колец, которые закупоривают газовую камеру источника энергии. До приведения в действие шток удерживается на месте против усилия сжатого газа защелкой. Для защелки предусмотрено предохранительное положение, положение готовности к пуску и положение пуска. Защелка расположена в прорези на штоке, который содержит предохранительную секцию для защелки, перпендикулярную оси штока, и секцию готовности защелки к действию, наклоненную по отношению к оси штока, и функционирует как кулачок. Шток отделен от поршня зазором, через который при приведении в действие пролетает шток под воздействием сжатого газа, ударяя по поршню. Инжектор снабжен предохранительным рычагом, который при вращении перемещает защелку из предохранительного положения в положение готовности к действию и удаляет дополнительный блокирующий элемент. Рычаг и держатель уплотнителя размещены таким образом, чтобы гарантировать необходимость удаления держателя уплотнителя до приведения в действие защелки. Инжектор частично размещен в корпусе. Корпус снабжен отверстием, в которое защелка перемещается под воздействием поверхности кулачка, когда устройство приводится в действие. Корпус, после удаления блокирующего элемента, может скользить относительно внутренних компонентов. Между корпусом и внутренними компонентами расположена амортизирующая смазка, которая препятствует откату внутренних компонентов, когда инжектор приводится в действие. Для введения содержимого инжектора вначале удаляются держатель уплотнителя и уплотнитель. Затем приводится в действие рычаг. Выходное отверстие прижимают к желательному месту

инъекции. Такое нажатие вынуждает корпус проскальзывать относительно внутренних компонентов, перемещая защелку в отверстие. Защелка перемещается в отверстие под воздействием кулачка, высвобождая шток и приводя устройство в действие. При ударе по поршню, шток создает резкий подъем давления в композиции. Эта стадия введения представляет собой фазу пробоя, посредством которой композиция, выходящая из капсулы через выходное отверстие, проделывает отверстие в коже вниз до подкожного слоя. Далее шток вынуждает поршень, под воздействием сжатого газа, пройти сквозь капсулу, изгоняя остаток композиции в фазе введения со сниженным давлением. Данный вариант реализации изобретения, улучшения к данному варианту реализации изобретения, способы производства и способы лечения раскрыты в патентах США №№ 5891086; 5957886; 6135979; 7776007; 7901385; 8267903; 8118771; 8241243; 8241244; 8287489; 8343130; 7150297; 6251091; 6174304; 6681810; 6280410; 6554818; 6620135; 5480381; 7231945; 7320346; и 8066661; и заявках PCT/US2012/020654; PCT/US2011/051617, PCT/US2009/002533; и PCT/US2007/001403.

[0274] В настоящем описании раскрыты различные вязкие композиции, которые могут быть введены с применением безыгольного инжектора, в том числе инжектора из 5891086, чтобы обеспечить подкожное (п/к), внутрискожное (в/к), внутримышечное (в/м) и другие способы введения.

[0275] В некоторых случаях, фазы композиций стабильны и/или требуют относительно низких количеств растворителя. Без желания быть связанным с теорией, такой результат может быть достигнут с помощью одного или более полимеров с относительно низкой молекулярной массой, относительно высоким соотношением М:Г, и полимеров, содержащих концевые алкоксигруппы. Композиции со сниженным содержанием растворителя обычно предпочтительны, поскольку они в общем являются более биосовместимыми.

[0276] Исследования, проведенные для клинической композиции, раскрытой в Примере 15, которая содержит рисперидон, наряду с другими композициями подобного химического состава, показывают, что ФК профиль композиции рисперидон-носитель для п/к введения систематически согласуется с контролируемым высвобождением рисперидона с низким начальным

выбросом/без выброса дозы, с постепенным снижением уровней рисперидона с течением времени и пропорциональностью дозы. Начальный выброс является общим феноменом для большинства видов композиций в форме депо, и он должен быть достаточно низким, таким образом, что максимальная наблюдаемая концентрация ( $C_{max}$ ) и максимальные уровни системного контакта (т.е., площадь под кривой [AUC] «концентрация-время» от нулевой временной точки до 24 часов [AUC<sub>0-24час</sub>] и максимальная наблюдаемая концентрация [ $C_{max}$ ]) не превышают порогов, приводящих к побочным эффектам.

[0277] Композиции можно вводить п/к 1 раз в месяц, что может вести к улучшению соблюдения предписаний врача пациентом, по сравнению с таблетками короткого действия для приема внутрь или в/м введением 1 раз в 2 недели. Композиции рисперидона могут не требовать перорального введения дополнительных доз, поскольку высвобождение лекарственного средства начинается немедленно после инъекции, обеспечивая более простое введение доз продукта и улучшение соблюдения пациентом предписаний врача.

[0278] Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано посредством следующих Примеров. Эти примеры являются неограничивающими и не ограничивают объема изобретения. Если не указано иное, все проценты, части и т.п. представлены в примерах в массовых долях.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1: Синтез полимера**

[0279] Данный Пример иллюстрирует характерный синтез полимера.

[0280] DL-лактид (147,22 г), гликолид (39,52 г) и 1-додеканол (13,25 г) помещают в 3-горлую круглодонную колбу емкостью 500 мл. Колбу закупоривают стеклянной пробкой с подводом газа с запорным краном и мешалкой, состоящей из стеклянного древка и лопасти Teflon®. Воздух удаляют из колбы под вакуумом и колбу заполняют газообразным азотом. Колбу помещают на масляную баню при 155°C и перемешивают при положительном давлении газообразного азота. После плавления мономера и инициатора, добавляют олова 2-этилгексаноат в виде раствора в сухом толуоле. Количество добавленного катализатора составляет приблизительно 0,016 масс.%.

Полимеризации позволяют проходить в течение 3 часов. Далее, твердый полимер помещают в вакуум на 1 час для удаления остаточного мономера. Затем содержимое колбы переносят из колбы на лист пленки Teflon® и дают остыть. После охлаждения продукт измельчают до состояния гранулированного порошка в стакане из нержавеющей стали с помощью пестика из нержавеющей стали. Средняя молекулярная масса ( $M_w$ ) полученного полимера составляет (по данным ГПХ в тетрагидрофуране) 7,7 кДа.

### **Пример 2: Препараты носителя**

[0281] Данный Пример иллюстрирует характерный способ получения препарата, содержащего сахарозы ацетат изобутират, полимер и растворитель.

[0282] Поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) (ПМГК) вынимают из холодильника и дают нагреться до комнатной температуры. Полимер взвешивают и помещают в стеклянную банку. Затем в стеклянную банку отмеряют N-метилпирролидон (НМП). Для растворения ПМГК в НМП, смесь помещают в ротатор и обрабатывают при 20 об/мин при комнатной температуре около 12 часов.

[0283] Сахарозы ацетат изобутират (САИБ) нагревают до 80°C, выдерживая при этой температуре приблизительно в течение часа. Нагретый САИБ выливают в стеклянную банку, содержащую ПМГК и НМП. Смесь вращают в печи при 50°C и 20 об/мин около 2 часов. Банку вынимают из печи и дают остыть до комнатной температуры.

### **Пример 3: Влияние концевой группы полимера**

[0284] Исследования совместимости фаз выполнены для получения термодинамического понимания переменных препарата и информированного дизайна препарата. Одно из исследований включало оценку роли концевых групп полимера и их влияния на стабильность фаз.

[0285] Несколько препаратов готовят для оценки стабильности фаз препаратов, включая различные пропорции сахарозы ацетата изобутирата, N-метилпирролидона и поли(молочной кислоты)(гликолевой кислоты). Поли(молочная кислота)(гликолевая кислота) инициирована додеканолом, чтобы

получить полимер с концевой додезоксигруппой, или иницирована 1-гександиолом, чтобы получить полимер со спиртовыми концевыми группами.

[0286] Солюбилизацию полученных препаратов наблюдают визуально. Результаты суммированы на тройных фазовых диаграммах, проиллюстрированных на Фиг. 4-6. Фиг. 4 и 5 представляют собой фазовые диаграммы для препаратов, содержащих полимер, иницированный 1-гександиолом. Конкретно, незакрашенные круги указывают на препараты, которые были монофазными, тогда как сплошные круги указывают на препараты с разделением фаз. Информация относительно значения крестов на Фиг. 4 еще не была доступной. Фиг. 6 иллюстрирует фазовую диаграмму для препаратов, содержащих полимер, иницированный додеканолом.

[0287] Сравнение Фиг. 4-6 демонстрирует, что препараты, содержащие полимер, иницированный додеканолом, обеспечивают бóльшую область растворимости, чем препараты, содержащие полимер, иницированный 1-гександиолом. Таким образом, полимер с концевой додезоксигруппой обеспечивает более широкую область термодинамически устойчивых, монофазных композиций.

#### **Пример 4: Препараты носителя**

[0288] Получены другие примеры носителя. Информация касательно этих примеров приведена в Табл. 1. Носители №№ 1-7 взяты из опубликованной Заявки США № 2008/0287464. Для целей ясности, не все примеры из заявки '464 включены в Табл. 1 ниже.

[0289] Табл. 1 содержит следующие сокращения:

САИБ: сахарозы ацетат изобутират

НМП: N-метилпирролидон

ДМСО: диметилсульфоксид

CremophorEL: Cremophor EL

Pluronic L44: Pluronic L44

ББ: бензилбензоат

ПК: пропиленкарбонат

ДМА: диметилацетамид

Solutol: Solutol® HS 15 полиоксиэтиленовые эфиры 12-гидроксистеариновой кислоты

ПМГК: поли(молочная кислота)(гликолевая кислота)

ПМК: поли(молочная кислота)

ПМК R202H: Resomer 202H поли(молочная кислота)

ТерКГМ: поли(капролактон)(гликолевая кислота)(молочная кислота)

H<sub>2</sub>O: вода

ГД: 1-гександиол

ДД: додеканол

МК: молочная кислота

М:Г: молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте

М:Г:К: молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте к капролактону

С8: октанол

С16: 1-гексадеканол

**Таблица 1**

Номер носителя	Носитель	ПМГК или ПМК или ТерКГМ			Растворимость
		инициатор	М:Г или М:Г:К	Mw (кДа)	
1	САИБ/НМП/ПМГК (65/20/15)	ГД	65:35	5,3	Нерастворим
2	САИБ/НМП/ПМГК (60/20/20)	ГД	65:35	5,3	Нерастворим
3	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (53,8/15,4/10,8/20,1)	ГД	65:35	5,3	Разделение фаз при длительном хранении
4	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (54,9/15,0/9,8/20,1)	ГД	65:35	5,3	Разделение фаз при длительном хранении
5	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/20/5/20)	ГД	65:35	5,3	Разделение фаз при длительном хранении
6	САИБ/НМП/ББ/ПМГК (55/20/5/20)	ГД	65:35	5,3	Нерастворим
7	САИБ/НМП/ПМГК (70/25/5)	H <sub>2</sub> O	50:50	5,3	Разделение фаз при комнатной температуре и 37°C

Номер носи-	Носитель	ПМГК или ПМК или ТерКГМ			Растворимость
8	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	Монофазный
9	САИБ/НМП/ПМГК (45/25/30)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
10	САИБ/НМП/ПМГК (60/20/20)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
11	САИБ/НМП/ПМГК (55/20/25)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
12	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/20/5/20)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
13	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/15/10/20)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
14	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/10/10/25)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
15	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/15/5/25)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
16	САИБ/НМП/ПМГК (63,4/16,5/20)	ДД	65:35	6,5	Опалесцирующий
17	САИБ/НМП/ПМГК (62/18/20)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
18	САИБ/НМП/ПМГК (64,2/15,8/20,0)	ДД	65:35	6,5	Мутный
19	САИБ/НМП/Cremophor EL/ПМГК (52,4/20,6/10,3/16,7)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
20	САИБ/Этилацетат/ПМГК (54,7/24,7/21,1)	ДД	65:35	6,5	Монофазный (опалесцирующий при 5°C)
21	САИБ/НМП/ПМГК/Pluronic L44 (46,1/16,7/16,7/20,4)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
22	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	Монофазный
23	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/15/7/23)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
	САИБ/ББ/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,5	Мутный
24	САИБ/ББ/ТерКГМ (55/25/20)	ДД	23:25:52	17	Монофазный
25	САИБ/ББ/ТерКГМ (55/25/20)	ДД	20:31:49	30,9	Мутный
26	САИБ/НМП/ТерКГМ (55/25/20)	ДД	23:25:52	17	Монофазный
27	САИБ/НМП/ТерКГМ (55/25/20)	ДД	20:31:49	30,9	Монофазный
28	САИБ/ПК/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
29	САИБ/НМП/ББ/ПМГК	ДД	65:35	6,5	Монофазный

Номер носи-	Носитель	ПМГК или ПМК или ТерКГМ			Растворимость
	(45/15/20/20)				
30	САИБ/ПК/ПМГК (50/30/20)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
31	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
32	САИБ/НМП/ПМГК (65/15/20)	ДД	65:35	6,5	Мутный
33	САИБ/НМП/ПМК R202H (55/25/20)	МК	100:0	14	Монофазный
34	САИБ/НМП/ПМГК (30/30/40)	ДД	65:35	6,3	Монофазный
35	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	Монофазный
36	САИБ/НМП/ПМГК/ПМК R202H (55/25/17,5/2,5)	ДД	75:25	6,5	Монофазный
		МК	100:0	14	
37	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	14,2	Монофазный
38	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	85:15	7,7	Монофазный
39	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	85:15	13,9	Монофазный
40	САИБ/НМП/ПМГК/ПМК R202H (55/25/15/5)	ДД	75:25	6,5	Монофазный
		МК	100:0	14	
41	САИБ/НМП/ПМГК/ПМК R202H (55/25/10/10)	ДД	75:25	6,5	Монофазный
		МК	100:0	14	
42	САИБ/ПК/ПМГК (44,1/36,3/19,6)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
43	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
44	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	90:10	6,6	Монофазный
45	САИБ/НМП/ПМГК/ПМК R202H (55/25/17,5/2,5)	ДД	85:15	7,7	Монофазный
		МК	100:0	14	
46	САИБ/НМП/ПМГК/ПМК R202H (55/25/15/5,0)	ДД	85:15	7,7	Монофазный
		МК	100:0	14	
47	САИБ/НМП/ПМГК (60/25/15)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
48	САИБ/НМП/ПМГК (52,5/27,5/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
49	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	5,9	Монофазный
50	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/25/5/20)	ДД	75:25	5,9	Монофазный
51	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (52/19/9/20)	ДД	75:25	5,9	Монофазный

Номер носи-	Носитель	ПМГК или ПМК или ТерКГМ			Растворимость
52	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (48/21/11/20)	ДД	75:25	5,9	Монофазный
53	САИБ/ББ/ПМК (8/72/20)	МК	100:0	15	Монофазный
54	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	8,6	Монофазный
55	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
56	САИБ/НМП/ПМГК (52/28/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
57	САИБ/НМП/ПМГК (55/26/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
58	САИБ/НМП/ПМГК (48/32/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
59	САИБ/НМП/ПМГК (49/31/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
60	САИБ/НМП/ПМГК (49,5/30,5/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
61	САИБ/НМП/ПМГК (51/29/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
62	САИБ/НМП/ПМГК (50,5/29,5/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
63	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/25/5/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
64	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (52/19/9/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
65	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
66	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (48/21/11/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
67	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
68	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
69	САИБ/НМП/ПМГК (46/34/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
70	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (46/22,5/11,5/20)	ДД	75:25	6,9	Монофазный
71	САИБ/НМП/ПМГК (46/34/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
72	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (46/22,5/11,5/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
73	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (48/21/11/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
74	САИБ/НМП/ПМГК (51,5/30/18,5)	ДД	75:25	7,0	Монофазный

Номер носи-	Носитель	ПМГК или ПМК или ТерКГМ			Растворимость
		ДД	75:25	7,0	
75	САИБ/НМП/ПМГК (52/29/19)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
76	САИБ/НМП/ПМГК (53,5/27/19,5)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
77	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
78	САИБ/ПК/ПМГК (44/36,5/19,5)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
79	САИБ/НМП/ПМГК (45/35/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
80	САИБ/НМП/ПМГК (44/36/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
81	САИБ/НМП/ПМГК (40/40/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
82	САИБ/НМП/ПМГК (31/49/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
83	САИБ/НМП/ПМГК (58/27/15)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
84	САИБ/НМП/ПМГК (55/28/17)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
85	САИБ/ПК/ПМГК (44/37/19)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
86	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (52/15/14/19)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
87	САИБ/ДМСО/ПМГК (45/35/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
88	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/15,5/14,5/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
89	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (49,5/10/20,5/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
90	САИБ/ДМСО/ПМГК (48/32/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
91	САИБ/ПК/ПМГК (38/42/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
92	САИБ/ПК/ПМГК (34/46/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
93	САИБ/ПК/ПМГК (28/52/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
94	САИБ/ДМА/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
95	САИБ/НМП/ПК/ПМГК (46/10/24/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
96	САИБ/НМП/ПК/ПМГК (48/20/12/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
97	САИБ/ДМА/ПМГК (56/24/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный

Номер носи-	Носитель	ПМГК или ПМК или ТерКГМ			Растворимость
98	САИБ/ДМА/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
99	САИБ/ДМА/ПМГК (54/26/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
100	САИБ/НМП/Miglyol/ПМГК (49,5/29,5/1/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
101	САИБ/НМП/Miglyol/ПМГК (47/28/5/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
102	САИБ/НМП/Miglyol/ПМГК (44/26/10/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
103	САИБ/НМП/Solutol/ПМГК (50/27/3/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
104	САИБ/НМП/Solutol/ПМГК (50/24/6/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
105	САИБ/НМП/Solutol/ПМГК (48/29/3/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
106	САИБ/НМП/Solutol/ПМГК (46/28/6/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
107	САИБ/НМП/ПМГК (53/28/19)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
108	САИБ/НМП/ПМГК (53,5/27,5/19)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
109	САИБ/НМП/ПМГК (54,5/27,5/18)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
110	САИБ/НМП/ПМГК (54/26/20)	ДД	65:35	6,5	Монофазный
111	САИБ/ПК/ПМГК (37/43/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
112	САИБ/ПК/ПМГК (30/50/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
113	САИБ/ПК/ДМСО/ПМГК (48/16/16/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
114	САИБ/ПК/ДМСО/ПМГК (44/18/18/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
115	САИБ/ПК/ДМСО/ПМГК (46/17/17/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
116	САИБ/НМП/ПМГК (48/32/20)	ДД	75:25	7,0	Монофазный
117	САИБ/НМП/ПМГК (46/34/20)	ДД	90:10	6,6	Монофазный
118	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	С8	65:35	5,4	Монофазный
119	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	С16	65:35	5,8	Монофазный
120	САИБ/НМП/ПМГК (48/32/20)	ДД	90:10	6,6	Монофазный

Номер носи-	Носитель	ПМГК или ПМК или ТерКГМ			Растворимость
121	САИБ/ДМСО/ПМГК (55/25/20)	С8	65:35	5,4	Мутный
122	САИБ/НМП/ПМГК (47/35/18)	С8	65:35	5,4	Монофазный
123	САИБ/ДМСО/ПМГК (55/25/20)	С16	65:35	5,8	Монофазный
124	САИБ/ПК/ПМГК (43/37/20)	С8	65:35	5,4	Монофазный
125	САИБ/ПК/ПМГК (43/37/20)	С16	65:35	5,8	Монофазный
126	САИБ/НМП/ПМК (55/25/20)	ДД	100:0	13,9	Монофазный

**Пример 5: Высвобождение оланзапина *in vitro* из препаратов, содержащих различные полимеры и растворители**

[0290] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере сравнивается динамика высвобождения оланзапина *in vitro* из препаратов, содержащих оланзапин, сахарозы ацетат изобутират, различные растворители (пропиленкарбонат, бензилбензоат, диметилсульфоксид) и полимер (поли(молочную кислоту) или иницированную додеканолом поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) (ДД)).

[0291] Приготовление носителя подобно раскрытому в характерном Примере 2 выше. Оланзапин добавляют к носителю, с последующей гомогенизацией.

[0292] Конкретно, охарактеризована динамика высвобождения *in vitro* следующих препаратов.

Номер препарата	Препарат	ПМГК или ПМК		
		инициатор	М:Г	Mw (кДа)
О1	САИБ/ПК/ПМГК/ОЛЗ (44/20/16/20)	ДД	65:35	6,5
О2	САИБ/ББ/ПМГК/ОЛЗ (44/20/16/20)	ДД	65:35	6,5
О3	САИБ/ДМСО/ПМГК/ОЛЗ (44/20/16/20)	ДД	65:35	6,5

[0293] Скорость высвобождения оланзапина измеряют с применением двух методов. В методике с применением диализной магистрали образцы объемом 0,5 мл помещают в диализную магистраль в 100 мл ФСБ, содержащего 2% натрия додецилсульфата (НДС). Образцы переносят в новые среды для каждой временной точки (n = 4). В другой методике образцы объемом 0,5 мл помещают в 1000 мл ФСБ, содержащего 2% НДС в Аппарате 2 Фарм. США (n = 2).

[0294] Профили высвобождения из препаратов, полученные по методике диализа, проиллюстрированы на Фиг. 7. Профили высвобождения из препаратов О1 и О3, полученные по методикам диализа и Фарм. США, проиллюстрированы на Фиг. 8 и 9, соответственно. Данные Фигуры иллюстрируют высвобождение оланзапина после 30 дней.

**Пример 6: Высвобождение экзенатида *in vitro* из препаратов, содержащих различные полимеры и растворители**

[0295] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере сравнивается динамика высвобождения экзенатида *in vitro* из препаратов, содержащих экзенатид, сахарозы ацетат изобутират, различные растворители (N-метилпирролидон, пропиленкарбонат и диметилсульфоксид) и полимер (поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) с различными инициаторами, такими как додеканол (ДД), 1-октанол (С8) и 1-гексадеканол (С16)).

[0296] Приготовление носителя подобно раскрытому в характерном Примере 2 выше. Экзенатид добавляют к носителю, с последующим перемешиванием.

[0297] Конкретно, охарактеризована динамика высвобождения *in vitro* следующих препаратов.

Номер препарата	Носитель	ПМГК			Экзенатид/препарат (мг/г)
		инициатор	М:Г	Mw (кДа)	
E1	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	17,6
E2	САИБ/ПК/ПМГК (43/37/20)	С8	65:35	5,4	16,4
E3	САИБ/ПК/ПМГК (43/37/20)	С16	65:35	5,8	17,0

E4	САИБ/ДМСО/ПМГК (47/35/18)	C8	65:35	5,4	17,0
E5	САИБ/ДМСО/ПМГК (55/25/20)	C16	65:35	5,8	17,2

[0298] Аликвоту (0,1 мл) каждой композиции помещают в конический флакон емкостью 2 мл, содержащий 1 мл фосфатно-солевого буфера Дульбекко (ФСБ) при 37°C и флакон помещают в орбитальный шейкер при скорости 100 об/мин (n = 3). Высвобождение в ФСБ контролируют вплоть до 6 дней.

[0299] Кумулятивные профили высвобождения из препаратов, содержащих пропиленкарбонат и диметилсульфоксид, проиллюстрированы на Фиг. 10 и 11, соответственно. Эти фигуры иллюстрируют высвобождение экзенатида вплоть до 150 часов. Кумулятивный профиль высвобождения из препарата, содержащего N-метилпирролидон, не проиллюстрирован, поскольку экзенатид разлагался в препарате.

[0300] В Таблице ниже приведен перечень активности (% извлечения) депо экзенатида в точке времени 0.

Номер препарата	Состав носителя	Масса препарата (мг)	Теоретическая масса экзенатида (мг)	Масса экзенатида (мг) по данным ВЭЖХ	% извлечения (масса экзенатида по данным ВЭЖХ / теоретическая масса экзенатида)*100
E1A	САИБ/НМП/ПМГК (инициированная додеканолом) = 50/30/20	110,4	1,943	2,158	111,1
E1B		114,0	2,006	2,204	109,9
E2A	САИБ/ПК/ПМГК (инициированная 1-октанолом) = 43/37/20	123,4	2,024	2,322	114,7
E2B		121,1	1,986	2,210	111,3
E3A	САИБ/ПК/ПМГК (инициированная 1-гексадеканолом) = 43/37/20	116,4	1,979	2,255	114,0
E3B		122,8	2,088	2,370	113,5
E4A	САИБ/ДМСО/ПМГК (инициированная 1-октанолом) = 47/35/18	117,4	1,996	1,968	98,6
E4B		114,4	1,945	2,047	105,2
E5A	САИБ/ДМСО/ПМГК (инициированная 1-	114,1	1,963	1,263	64,3
E5B		119,1	2,049	2,049	72,3

E5C	гексадеканолом) = 55/25/20	130,8	2,250	0,333	14,8
E5D		118,2	2,033	0,356	17,5

\*Препараты E5C и E5D перед экстракцией хранили при комнатной температуре в течение 6 дней. Препарат экзенатида был нестабильным.

[0301] В Таблице ниже приведен баланс массы (суммарный % кумулятивного высвобождения экзенатида и % экзенатида, оставшегося в депо, после периода вплоть до 6 дней в среде высвобождения) для всех пяти депо экзенатида.

Номер препарата	Масса препарата (мг)	Теоретическая масса экзенатида (мг)	Масса экзенатида (мг), по данным ВЭЖХ, оставшегося в депо	% оставшегося в депо	Кумулятивный % высвобождения	Баланс массы (кумулятивный % высвобождения + % оставшегося в депо)
E1C	113,4	1,996	*	*	*	*
E1D	110,8	1,950	*	*	*	*
E1E	111,2	1,957	*	*	*	*
E2C	118,1	1,937	0,318	16,4	81,7	98,1
E2D	116,6	1,912	0,356	18,6	81,3	99,9
E2E	120,0	1,968	0,393	20,0	82,9	102,9
E3C	122,9	2,089	1,806	86,4	13,8	110,2
E3D	120,8	2,054	0,643	31,3	27,3	58,6
E3E	123,0	2,091	1,841	88,1	18,1	106,2
E4C	118,5	2,015	0,204	10,1	91,5	101,6
E4D	117,8	2,003	0,651	32,5	59,4	91,9
E4E	117,9	2,004	0,974	48,6	51,9	100,5
E5E	111,9	1,925	0,643	33,4	65,1	98,5
E5F	105,6	1,816	1,373	75,6	23,6	99,2
E5G	110,4	1,899	0,898	47,3	25,6	72,9

\*Экзенатид разлагался в препарате.

### Пример 7: Высвобождение аналога GLP-1 *in vivo* у крыс

[0302] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере рассматривается высвобождение двух различных аналогов GLP-1 *in vivo* у крыс

из препаратов, содержащих один из аналогов GLP-1, сахарозы ацетат изобутират, растворитель (например, бензиловый спирт, этанол, диметилсульфоксид и/или N-метилпирролидон) и ПМК R202H, т.е., иницированную молочной кислотой поли(молочную кислоту) (ПМК) с Mw 14 кДа.

[0303] ФК каждого из препаратов, проиллюстрированных в Таблице ниже, оценена у крыс-самцов Sprague-Dawley (N = 3/группу) после п/к введения. Аналоги GLP-1 в каждом из препаратов Групп 1-6 находились в суспензии в концентрации, приведенной ниже.

Номер препарата	Аналог GLP-1 (концентрация)	Состав носителя (масс.%)	Способ введения	Объем введения (мкл)
G1	GLP №1 (20 мг/мл)	САИБ/ДМСО/ПМК R202H (30/50/20)	п/к	20
G2	GLP №1 (20 мг/мл)	САИБ/EtOH/БС/ПМК R202H (79/10/1/10)	п/к	20
G3	GLP №1 (20 мг/мл)	САИБ/НМП/БС/ПМК R202H (65/15/10/10)	п/к	20
G4	GLP №2 (2 мг/мл)	САИБ/EtOH/БС/ПМК R202H (79/10/1/10)	п/к	20
G5	GLP №2 (2 мг/мл)	САИБ/НМП/БС/ПМК R202H (65/15/10/10)	п/к	20
G6	GLP №2 (2 мг/мл)	САИБ/НМП/EtOH/ПМК R202H (55/10/15/20)	п/к	20

GLP №1 = первый аналог GLP-1

GLP №2 = второй аналог GLP-1

[0304] Образцы крови отбирают через несколько промежутков, начиная со дня введения дозы и вплоть до Дня 7. Концентрацию аналога GLP-1 в образцах плазмы крыс определяют с применением способа ВЭЖХ/МС/МС.

[0305] Полученные средние ФК профили у крыс аналога № 1 GLP-1 и аналога № 2 GLP-1 проиллюстрированы на Фиг. 12 и 13, соответственно («усы» представляют стандартную ошибку среднего). Результаты данного исследования показали, что большая часть аналога GLP-1 высвобождается из препаратов в пределах нескольких дней после подкожного (п/к) введения препаратов аналога GLP-1 крысам.

## **Пример 8: Препараты рисперидона**

[0306] Получены различные препараты рисперидона, например, такие, как проиллюстрировано в Табл. 2. Препараты R1 - R6 представляют собой растворы. В других случаях препараты представляют собой суспензии рисперидона. В Табл. 2 пропорции компонентов носителя приведены в массовых долях, если не указано иное.

[0307] В Табл. 2 проиллюстрировано, что частицы рисперидона, применяемые для изготовления композиций, иногда были немолотыми, но обычно были смолоты влажным помолом или струйным помолом.

[0308] Способ влажного помола осуществляют с применением стандартной шаровой мельницы с мешалкой, например, Dynomill/MULTILAB от WAB. Рисперидон добавляют к воде (по мере необходимости, pH может быть скорректировано с помощью раствора аммиака), с получением суспензии. Суспензию вводят в шаровую мельницу с мешалкой, содержащую керамические гранулы. Помол суспензии осуществляют, поддерживая температуру суспензии ниже 20°C, например, около 15°C. Длительность помола в оборудовании для влажного помола контролируют таким образом, чтобы получить желательный размер частиц на выходе. Далее суспензию быстро переносят в лиофилизатор и лиофилизируют с применением стандартных циклов лиофилизации. Воду и аммиак в существенной степени удаляют в ходе лиофилизации. Ниже проиллюстрирован пример цикла лиофилизации:

### Цикл замораживания

Установленная температура полки: -30°C

Продолжительность: 180 минут (3 часа)

### Первичная сушка

Установленная температура полки: -6°C

Установленное значение вакуума: 700 мТ

Продолжительность: 1440 минут (24 часа)

### Вторичная сушка

Установленная температура полки: 5°C

Установленное значение вакуума: 100 мТ

Продолжительность: 1440 минут (24 часа)

[0309] Как проиллюстрировано в Табл. 2, водный влажный помол иногда выполняют в присутствии добавок, пропорция которых проиллюстрирована в массовых долях. Если Pluronic F68 или Lutrol F68 применяется в качестве добавки для помола без любых других добавок, соотношение массы рisperидона к F68 варьирует от 95:5 до 70:30, если не указано иное.

[0310] Способ помола на струйной мельнице включает тонкое измельчение рisperидона с применением струйной мельницы, например, с применением струйной мельницы Jet-O-Mizer. Иногда применяют несколько проходов сквозь струйную мельницу для достижения желательного уменьшения начального размера частицы. Жидкий азот обычно применяют, чтобы способствовать разламыванию частиц в ходе данного способа помола.

[0311] Перед помолом, обычно поступали частицы с медианным размером частиц, по данным лазерной дифракции, варьирующим от 10 мкм до 50 мкм, тогда как в некоторых из поступивших серий размер частиц достигал 300 мкм. После струйного помола частиц медианный размер полученных частиц, по данным лазерной дифракции, обычно варьирует от 2 мкм до 10 мкм. После влажного помола и лиофилизации частиц медианный размер полученных частиц, по данным лазерной дифракции, обычно варьирует от 1 мкм до 10 мкм.

[0312] Частицы рisperидона объединяют с носителем с применением стандартных способов. Например, частицы взвешивают и помещают в стеклянную банку. Добавляют носитель. Смесь гомогенизируют с применением гомогенизатора PowerGen 1000, например, установленного в положение от 2 до 4, всего на протяжении 4-6 минут.

[0313] Табл. 2 содержит следующие сокращения:

РСП: рisperидон

САИБ: сахарозы ацетат изобутират

НМП: N-метилпирролидон

ДМСО: диметилсульфоксид

CremophorEL: Cremophor EL

Pluronic L44: Pluronic L44

ББ: бензилбензоат

ПК: пропиленкарбонат  
 ДМА: диметилацетамид  
 Solutol: Solutol® HS 15 полиоксиэтиленовые эфиры 12-гидроксистеариновой кислоты  
 ПМГК: поли(молочная кислота)(гликолевая кислота)  
 ПМК: поли(молочная кислота)  
 ПМК R202H: Resomer 202H поли(молочная кислота)  
 ДД: додеканол  
 МК: молочная кислота  
 М:Г: молярное соотношение молочной кислоты к гликолевой кислоте  
 С8: октанол  
 С16: 1-гексадеканол  
 ПВП: поливинилпирролидон Plasdone C-17  
 F68: Lutrol F68 или Pluronic F68  
 ГПМЦ: гидроксипропилметилцеллюлоза  
 Твин 20: полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат  
 Твин 80: полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат  
 КМЦ: натрий карбоксиметилцеллюлоза  
 ДОХ: дезоксихолат

**Таблица 2**

Номер препарата	Носитель	ПМГК или ПМК			РСП (масс. %)	Условия помола РСП
		инициатор	М:Г	Mw (кДа)		
R1	САИБ/БС/EtOH/ПМК R202H (45/22,5/12,5/10)	МК	100:0	14	10	Без помола
R2	САИБ/БС/EtOH/ПМК R202H (35/22,5/12,5/20)	МК	100:0	14	10	Без помола
R3	САИБ/БС/EtOH/ПМК R202H (25/22,5/12,5/30)	МК	100:0	14	10	Без помола
R4	САИБ/БС/ББ/ПМК R202H (40/20/10/20)	МК	100:0	14	10	Без помола
R5	САИБ/БС/ББ/ПМК R202H (40/25/5/20)	МК	100:0	14	10	Без помола
R6	САИБ/БС/ББ/ПМК R202H/РСП (30/25/5/30/10)	МК	100:0	14	10	Без помола
R7	САИБ/НМП/ПМГК	ГД	65:35	5,1	10	Струйный

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСП	Условия
	(55/25/20)					помол
R7*	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ГД	65:35	5,1	10	Без помола
R8	САИБ/ДМСО/ПМГК (50/22/18)	ДД	65:35	6,3	10	Струйный помол
R9	САИБ/ДМСО/ПМГК/ПМК R202H (50/22/9/9)	ДД	65:35	6,3	10	Струйный помол
		МК	100:0	14		
R10	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	10	Струйный помол
R11	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	17,5	Струйный помол
R12	САИБ/НМП/ПМГК (45/25/30)	ДД	65:35	6,5	10	Струйный помол
R13	САИБ/НМП/ПМГК (45/25/30)	ДД	65:35	6,5	17,5	Струйный помол
R14	САИБ/НМП/ПМГК (60/20/20)	ДД	65:35	6,5	10	Струйный помол
R15	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/15/10/20)	ДД	65:35	6,5	10	Струйный помол
R16	САИБ/НМП/ПМГК (60/20/20)	ДД	65:35	6,5	17,5	Струйный помол
R17	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	9	Струйный помол
R18	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/15/5/25)	ДД	65:35	6,5	10	Струйный помол
R19	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/15/7/23)	ДД	65:35	6,5	9	Струйный помол
R20	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (55/15/7/23)	ДД	65:35	6,5	17,5	Струйный помол
R21	САИБ/ПК/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,5	9	Струйный помол
R22	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	9	Влажный помол в 1 масс.% ПЭГ4000
R23	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	9	Влажный помол в 1 масс.% ПВП
R24	САИБ/ПК/ПМГК (50/30/20)	ДД	65:35	6,5	9	Струйный помол
R25	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	9	Без помола
R26	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	5	Струйный помол
R27	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	25	Струйный помол
R28	САИБ/НМП/ПМГК	ДД	65:35	6,3	35	Струйный

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСП	Условия
	(55/25/20)					помол
R29	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	65:35	6,3	9	Влажный помол в 10 масс.% F68
R30	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	9	Струйный помол
R31	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	9	Влажный помол в течение 10 минут
R32	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	9	Влажный помол на низких оборотах в течение 35 минут
R33	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	9	Влажный помол с соотношением 95 РСП: 5 ПВП
R34	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	9	Влажный помол с соотношением 95 РСП: 5 ГПМЦ
R35	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	17,5	Влажный помол в течение 10 минут
R36	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	17,5	Влажный помол на низких оборотах в течение 35 минут
R37	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	17,5	Влажный помол с соотношением 95 РСП: 5 ПВП
R38	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,5	17,5	Влажный помол
R39	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол в течение 10 минут
R40	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол с соотношением

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСП	Условия
						м 95 РСП: 5 ПВП
R41	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,9	9	Струйный помол
R42	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол
R43	САИБ/НМП/ПМГК/ПМК R202H (55/25/17,5/2,5)	ДД	85:15	7,7	9	Влажный помол
		МК	100:0	14		
R44	САИБ/НМП/ПМГК (52,5/27,5/20)	ДД	75:25	6,9	17,5	Влажный помол
R45	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/25/5/20)	ДД	75:25	5,9	9	Влажный помол
R46	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/25/5/20)	ДД	75:25	5,9	17,5	Влажный помол
R47	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (52/19/9/20)	ДД	75:25	5,9	9	Влажный помол
R48	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (52/19/9/20)	ДД	75:25	5,9	17,5	Влажный помол
R49	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,9	17,5	Влажный помол с соотношением 95 РСП: 5 ПВП
R50	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол с F68
R51	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,9	17,5	Влажный помол с F68
R52	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол в течение 8 минут
R53	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол в течение 12 минут
R54	САИБ/НМП/ПМГК (48/32/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол в течение 12 минут
R55	САИБ/НМП/ПМГК (48/32/20)	ДД	75:25	6,9	17,5	Влажный помол в течение 12 минут
R56	САИБ/НМП/ПМГК (51/29/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол в течение 12 минут
R57	САИБ/НМП/ПМГК (50,5/29,5/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол в

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСП	Условия
						течение 12 минут
R58	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/25/5/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол в течение 12 минут
R59	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол в течение 12 минут
R60	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (48/21/11/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол в течение 12 минут
R61	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 12 минут
R62	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R63	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	7,0	9	Струйный помол
R64	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 8 минут
R65	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 12 минут
R66	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R67	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Струйный помол
R68	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	6,9	9	Струйный помол
R69	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	6,9	9	Влажный помол
R70	САИБ/НМП/ПМГК (46/34/20)	ДД	75:25	7,0	17,5	Влажный помол
R71	САИБ/НМП/ПМГК (46/34/20)	ДД	75:25	7,0	17,5	Влажный помол
R72	САИБ/НМП/ПМГК (46/34/20)	ДД	75:25	7,0	17,5	Влажный помол с F68
R73	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (46/22,5/11,5/20)	ДД	75:25	7,0	17,5	Влажный помол
R74	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСР	Условия
						36 минут
R75	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут
R76	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут с соотношением 95 РСР: 5 ПВП
R77	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 8 минут с соотношением 95 РСР: 5 ПВП
R78	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут
R79	САИБ/НМП/ПМГК (52/29/19)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут
R80	0,9 масс.% палиперидона в САИБ/НМП/ПМГК (52/29/19)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут
R81	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут с F68
R82	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут с соотношением 95 РСР: 2,5 F68:2,5 Твина 80
R83	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут
R84	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол с соотношением 95 РСР:

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСП	Условия
						5 КМЦ
R85	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут с соотношением 95 РСП: 5 Твина 20
R86	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут с соотношением 95 РСП: 2,5 ПВП: 2,5 ДОХ
R87	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут с F68
R88	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут
R89	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол с соотношением 80 РСП: 20 F68
R90	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол с соотношением 95 РСП: 5 маннита
R91	САИБ/ПК/ПМГК (44/36,5/19,5)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут
R92	САИБ/НМП/ПМГК (44/36/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R93	САИБ/НМП/ПМГК (40/40/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R94	САИБ/НМП/ПМГК (31/49/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R95	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	10	Влажный помол в течение 46 минут
R96	САИБ/НМП/ПМГК	ДД	75:25	7,0	10	Влажный

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСР	Условия
	(50/30/20)					помол с соотношением РСР:F68 95:5
R97	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол с соотношением РСР:F68 90:10
R98	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол с соотношением РСР:F68 80:20
R99	САИБ/НМП/ПМГК (52/29/19)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол с F68
R100	САИБ/НМП/ПМГК (58/27/15)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут
R101	САИБ/НМП/ПМГК (55/28/17)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут
R102	САИБ/ПК/ПМГК (44/37/19)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 46 минут
R103	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/15,5/14,5/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут
R104	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (49,5/10/20,5/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут
R105	САИБ/ДМСО/ПМГК (48/32/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут
R106	САИБ/ПК/ПМГК (38/42/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R107	САИБ/ПК/ПМГК (34/46/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R108	САИБ/ПК/ПМГК (28/52/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R109	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСР	Условия
						90 минут
R110	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут с сахарозой
R111	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут с трегалозой
R112	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 180 минут с соотношением 95 РСР: 5 КМЦ
R113	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол с соотношением 95 РСР: 2,5 КМЦ: 2,5 F68
R114	САИБ/НМП/ДМСО/ПМГК (50/20/10/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 180 минут с F68
R115	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 130 минут
R116	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 130 минут с соотношением 95 РСР: 5 аргинина
R117	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 130 минут с соотношением 95 РСР: 5 декстрана
R118	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 130 минут с

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСП	Условия
						соотношением 95 РСП: 2,5 ПВП: 2,5 ДОХ
R119	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 240 минут
R120	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 240 минут с ДОХ
R121	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 240 минут с соотношением 95 РСП: 2,5 ДОХ: 2,5 F68
R122	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 240 минут с соотношением 95 РСП: 2,5 ПВП: 2,5 ДОХ
R123	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 240 минут с соотношением 95 РСП: 2,5 ПВП: 2,5 КМЦ
R124	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут с F68
R125	САИБ/ПК/ПМГК (44/37/19)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 200 минут
R126	САИБ/НМП/ПК/ПМГК (46/10/24/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 90 минут
R127	САИБ/НМП/ПК/ПМГК (48/20/12/20)	ДД	75:25	7,0	10	Влажный помол в

Номер	Носитель	ПМГК или ПМК			РСП	Условия
						течение 90 минут
R128	САИБ/ДМА/ПМГК (56/24/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 130 минут
R129	САИБ/НМП/Miglyol/ПМГК (49,5/29,5/1/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 180 минут
R130	САИБ/НМП/Miglyol/ПМГК (47/28/5/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол в течение 180 минут
R131	САИБ/ПК/ПМГК (44/37/19)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R132	САИБ/НМП/ПК/ПМГК (46/10/24/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R133	САИБ/НМП/ПМГК (54,5/27,5/18)	ДД	75:25	7,0	9	Струйный помол
R134	САИБ/ПК/ПМГК (37/43/20)	ДД	75:25	7,0	17,5	Влажный помол
R135	САИБ/ПК/ПМГК (30/50/20)	ДД	75:25	7,0	17,5	Влажный помол
R136	САИБ/ПК/ДМСО/ПМГК (46/17/17/20)	ДД	75:25	7,0	9	Влажный помол
R137	САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20)	ДД	75:25	7,0	8,9	Влажный помол
R138	САИБ/НМП/ПМГК (48/32/20)	ДД	75:25	7,0	17,5	Влажный помол
R139	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	С8	65:35	5,4	9	Влажный помол
R140	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	С16	65:35	5,8	9	Влажный помол
R141	САИБ/НМП/ПМК (55/25/20)	ДД	100:0	13,9	9	Влажный помол

**Пример 9: Осаждение в препаратах на основе N-метилпирролидона и пропиленкарбоната**

[0314] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере рассматривается динамика осаждения частиц рисперидона в суспензионных препаратах на основе N-метилпирролидона, по сравнению с суспензионными препаратами на основе пропиленкарбоната. Проанализировано осаждение в реальном времени.

[0315] Препарат № R66 состоит из САИБ/НМП/ПМГК/РСП в следующей массовой пропорции: 45,5/27,3/18,2/9,0. Препарат № R131 состоит из САИБ/ПК/ПМГК/РСП в следующей массовой пропорции 40,0/33,7/17,3/9,0. Следует отметить, что Препараты №№ R66 и R131 составлены таким образом, чтобы обеспечить приблизительно одинаковую вязкость (см. Таблицу ниже). Однако, чтобы достичь подобной вязкости, к носителю следует добавить большее количество ПК с соответствующим уменьшением количества САИБ (и незначительным уменьшением количества ПМГК).

	Препарат № R66 (рецептура на основе НМП)	Препарат № 131 (рецептура на основе ПК)
Состав плацебо носителя	САИБ/НМП/ПМГК: 50/30/20	САИБ/ПК/ПМГК: 44/37/19
Плотность плацебо носителя (г/мл)	1,123	1,179
Вязкость плацебо носителя при 25°C	374 сП	372 сП
Вязкость плацебо носителя при 5°C	2100-2300 сП при 6-8 с <sup>-1</sup>	1750-1900 сП при 6-8 с <sup>-1</sup>
Растворимость рисперидона в носителе	9,2 мг/мл	7,4 мг/мл
Вязкость препарата при 25°C (например, при содержании РСП 9%)	656 сП	721 сП

[0316] Исходный размер частиц РСП (после помола и лиофилизации) для Препарата № R66 и Препарата № R131 составлял  $D(0,1) = 0,63$  мкм,  $D(0,5) = 1,99$  мкм и  $D(0,9) = 3,94$  мкм.

[0317] Препараты №№ R66 и R131 были облучены гамма-лучами в дозе 15 кГр.

[0318] В Таблице ниже проиллюстрировано осаждение в реальном времени для образцов, хранимых в указанных условиях. Около 2 мл каждого из препаратов помещают в пробирки. Через указанные промежутки времени хранения аликвоты по 100 мкл отбирают из верхнего, среднего и нижнего слоев в пробирках, взвешивают и переносят в мерные колбы емкостью 25 мл. Образцы экстрагируют и активность анализируют с применением ВЭЖХ.

[0319] В Таблице ниже, которая графически суммирована на Фиг. 14, приведена динамика осаждения в реальном времени для Препарата № R66 (на основе НМП) и Препарата № R131 (на основе ПК) при 5°C.

Препарат	Состав	Условия хранения	% РСП Верх-Низ	Разница (Низ-Верх)
R66	САИБ/НМП/ПМГК/РСП 45,5/27,3/18,2/9,0	T0 (после облучения)	9,00%	0
		6 месяцев при 20°C	8,8-8,9%	0,1%
		10 месяцев при 20°C	8,8-8,8%	0%
		3 месяца при 5°C	8,9-9,3%	0,4%
		6 месяцев при 5°C	8,6-9,7%	1,1%
		10 месяцев при 5°C	6,7-9,8%	3,1%
R131	САИБ/ПК/ПМГК/РСП 40,0/33,7/17,3/9,0	T0 (после облучения)	9,01%	0
		6 месяцев при 5°C	8,9-9,3%	0,4%
		11 месяцев при 5°C	9,3-10,2%	0,9%
		1 месяц при 25°C	8,9-9,2%	0,3%
		11 месяцев при 25°C	8,6-11,8%	3,2%

[0320] Разница в вышеупомянутом осаждении против разницы в плотности носителя является значительной. Как проиллюстрировано в первой Таблице настоящего Примера, вязкость плацебо носителя для Препарата № R66 при 5°C несколько выше, чем вязкость носителя плацебо для Препарата № R131 при 5°C. Плотность рисперидона составляет 1,30 г/мл. Таким образом, разница в плотности между рисперидоном и каждым из носителей составляет:

- $\rho_1 - \rho_2 = 1,30 \text{ г/мл} - 1,123 \text{ г/мл} = 0,177 \text{ г/мл}$  для Препарата № R66
- $\rho_1 - \rho_2 = 1,30 \text{ г/мл} - 1,179 \text{ г/мл} = 0,121 \text{ г/мл}$  для Препарата № R131

[0321] Таким образом, разница в плотности между плацебо носителя для Препаратов №№ R66 и R131 составляет около 46%.

[0322] Разница в концентрации для осаждения в реальном времени относительно более высокая. Как проиллюстрировано во второй Таблице настоящего Примера выше, разница в осаждении составляет 3,1% (Низ-Верх) для Препарата № R66 через 10 месяцев при 5°C против 0,9% (Низ-Верх) для Препарата № R131 через 11 месяцев при 5°C.

[0323] Принимая во внимание упомянутое выше, разница в плотности составляет только около 46%, но разница в концентрации для осаждения в реальном времени близка к 250%.

**Пример 10: Высвобождение рисперидона *in vitro* из препаратов, содержащих различные полимеры**

[0324] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере сравнивается динамика высвобождения рисперидона *in vitro* из препаратов, содержащих рисперидон, сахарозы ацетат изобутират, N-метилпирролидон и полимер (поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) или поли(молочную кислоту)).

[0325] Конкретно, охарактеризована динамика высвобождения *in vitro* из следующих препаратов.

Номер препарата	Носитель	ПМГК или ПМК			РСП (масс. %)	Условия помола РСП
		Инициатор	М:Г	Mw (кДа)		
R139	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	С8	65:35	5,4	9	Влажный помол
R140	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	С16	65:35	5,8	9	Влажный помол
R141	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ДД	100:0	13,9	9	Влажный помол

[0326] Аликвоту (0,5 мл) каждой композиции помещают в 100 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ) при 37°C и осторожном перемешивании (n = 4). Контролируют высвобождение в ФСБ.

[0327] Кумулятивные профили высвобождения проиллюстрированы на Фиг. 15-17. Каждый из препаратов продемонстрировал пролонгированное высвобождение рисперидона по меньшей мере в течение 20 дней.

**Пример 11: Высвобождение рисперидона *in vivo* у крыс**

[0328] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере рассматривается высвобождение рисперидона *in vivo* у крыс из препаратов, содержащих рисперидон, сахарозы ацетат изобутират, растворитель (например,

бензиловый спирт, этанол, бензилбензоат и N-метилпирролидон) и полимер (например, иницированную гександиолом поли(молочную кислоту) (ПМК) и поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) (ПМГК)).

[0329] ФК каждого из семи препаратов рисперидона-носителя, проиллюстрированных в Таблице ниже, оценивают у крыс-самцов Sprague-Dawley (N = 6/группу) после п/к введения. Рисперидон в препаратах Групп 1-6 находится в растворе, тогда как рисперидон в препарате Группы 7 находится в суспензии. Контрольная группа, которой рисперидон вводят в/в в виде болюса, также включена с целью определения биодоступности при п/к введении.

Группа	Номер препарата	Состав препарата (масс.%)	ПМГК или ПМК			Способ введения	Вводимый объем (мкл)
			инициатор	М:Г	Mw (кДа)		
1	R1	САИБ/БС/ЕtОН/ПМК R202Н/РСП (45/22,5/12,5/10/10)	МК	100:0	14	п/к	100
2	R2	САИБ/БС/ЕtОН/ПМК R202Н/РСП (35/22,5/12,5/20/10)	МК	100:0	14	п/к	100
3	R3	САИБ/БС/ЕtОН/ПМК R202Н/РСП (25/22,5/12,5/30/10)	МК	100:0	14	п/к	100
4	R4	САИБ/БС/ББ/ПМК R202Н/РСП (40/20/10/20/10)	МК	100:0	14	п/к	100
5	R5	САИБ/БС/ББ/ПМК R202Н/РСП (40/25/5/20/10)	МК	100:0	14	п/к	100
6	R6	САИБ/БС/ББ/ПМК R202Н/РСП (30/25/5/30/10)	МК	100:0	14	п/к	100
7	R7	10 мас. % РСП в САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ГД	65:35	5,1	п/к	100
8	Н/о	0,4 мг/мл РСП в цитратном буфере, рН 5,4	н/о	н/о	н/о	в/в болюс	300

РСП = Рисперидон

[0330] Образцы крови отбирают через несколько промежутков времени, начиная со дня введения и вплоть до Дня 28. Концентрацию рисперидона и 9-ОН рисперидона (основной метаболит, который является фармакологически активным) в образцах плазмы крыс определяют с применением способа ВЭЖХ/МС/МС.

[0331] Полученные профили ФК у крыс проиллюстрированы на Фиг. 18-20. Фиг. 18 иллюстрирует средние ФК профили рисперидона. Фиг. 19 иллюстрирует средние ФК профили фармацевтически активного фрагмента (рисперидон + 9-гидроксирисперидон). Фиг. 20 иллюстрирует ФК профиль рисперидона у отдельных крыс из Группы 7.

[0332] Результаты настоящего исследования продемонстрировали относительно большое начальное высвобождение лекарственного средства/метаболита в системный кровоток после подкожного (п/к) введения крысам препаратов рисперидона в форме раствора.

### Пример 12: Исследование стабильности при облучении гамма-лучами

[0333] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере оценивается стабильность после облучения гамма-лучами препаратов, содержащих сахарозы ацетат изобутират, N-метилпирролидон и иницированную гександиолом поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту), и содержащих или не содержащих рисперидон.

[0334] Конкретно, образцы приведенных ниже препаратов хранят в неразведенном виде при 37°C, с обработкой или без обработки гамма-лучами в дозе 25 кГр.

Номер препарата	Состав препарата (масс.%)	ПМГК			Облучение гамма-лучами (кГр)
		инициатор	М:Г	Mw (кДа)	
H/o	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ГД	65:35	5,1	отсутствует
H/o	САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ГД	65:35	5,1	25
R7	10 масс.% РСП в САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ГД	65:35	5,1	отсутствует
R7	10 масс.% РСП в САИБ/НМП/ПМГК (55/25/20)	ГД	65:35	5,1	25

[0335] Молекулярную массу полимера контролируют на предмет разложения. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 21, которая

демонстрирует, что присутствие или отсутствие рисперидона влияет на молекулярную массу в большей степени, чем облучение гамма-лучами.

### Пример 13: Высвобождение рисперидона *in vivo* у крыс

[0336] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере рассматривается высвобождение рисперидона *in vivo* у крыс из препаратов, содержащих рисперидон, сахарозы ацетат изобутират, растворитель (N-метилпирролидон или диметилсульфоксид), иницированную додеканолом поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) и необязательно поли(молочную кислоту).

[0337] В общем, препараты рисперидона получают, как изложено выше. Частицы рисперидона обрабатывают струйным помолом.

[0338] ФК каждого из трех препаратов рисперидона-носителя, проиллюстрированных в Таблице ниже, оценивают у крыс-самцов Sprague-Dawley (N = 6/группу) после п/к введения. Рисперидон в каждом из этих препаратов был молотым. Контрольная группа, которой рисперидон вводят в/в в виде болюса, также включена с целью определения биодоступности при п/к введении.

Группа	Номер препарата	Состав препарата (масс.%) (теоретический размер частиц РСП) (растворимость РСП в носителе)	ПМГК или ПМК			Способ введения	Теоретическая доза РСП (мг)	Теоретическая доза РСП (мг/кг)	Вводимый объем (мкл)
			инициатор	М:Г	Mw (кДа)				
1	R10	САИБ/НМП/ПМГК/РСП 50/22/18/10 (2-5 мкм) (8 мг/мл)	ДД	65:35	6,3	п/к	17	49	150
2	R8	САИБ/ДМСО/ПМГК/РСП 50/22/18/10 (2-5 мкм) (6 мг/мл)	ДД	65:35	6,3	п/к	17	49	150
3	R9	САИБ/ДМСО/ПМГК/ ПМК R202Н/РСП 50/22/9/9/10 (2-5 мкм) (7 мг/мл)	ДД	65:35	6,3	п/к	17	49	150
			МК	100:0	14				
4	Н/о	0,4 мг/мл РСП в цитратном буфере	н/о	н/о	н/о	в/в болюс	0,12	0,34	300

Номинальная доза, основанная на массе тела крысы 350 г.  
РСП = Рисперидон

[0339] Образцы крови отбирают через несколько промежутков, начиная со дня введения и вплоть до Дня 28. Концентрацию рисперидона и 9-ОН рисперидона (основной метаболит) в образцах плазмы крыс определяют с применением способа ВЭЖХ/МС/МС.

[0340] Полученные ФК профили у крыс проиллюстрированы на Фиг. 22-24. Фиг. 22 иллюстрирует ФК профили рисперидона. Фиг. 23 иллюстрирует ФК профиль фармацевтически активного фрагмента (рисперидон + 9-гидроксирисперидон). Данные указывают на то, что существует сходный кинетический профиль для родительского лекарственного средства и его активного метаболита. Фиг. 24 иллюстрирует ФК профиль фармацевтически активного фрагмента у отдельных крыс из Группы 1.

[0341] ФК профиль у крыс, полученный для Препарата № R10, демонстрирует, что рисперидон высвобождается в системный кровоток замедленным и пролонгированным образом на протяжении 28-дневного периода отбора образцов крови после введения. Уровни рисперидона в плазме постепенно снижаются после введения, причем не наблюдается доказательств выброса дозы или значительного повышения уровней лекарственного средства. Сходные профили были отмечены для других препаратов, изученных в данном исследовании. Пиковые уровни рисперидона и 9-ОН рисперидона для Препарата № R10 сравнимы с показателями в/в болюса в Таблице ниже.

Группа	РСП		9-ОН РСП	
	С <sub>max</sub> , нг/мл	Т <sub>max</sub>	С <sub>max</sub> , нг/мл	Т <sub>max</sub>
1 (49 мг/кг), п/к	174 ± 50	0,04 дня	81 ± 23	0,04 дня
РСП в цитратном буфере, рН 5 (0,34 мг/кг), в/в	512 ± 176	0,03 часа	50 ± 15	1,0 час

Данные С<sub>max</sub> выражены как среднее значение ± стандартное отклонение;

данные Т<sub>max</sub> выражены как средние значения

РСП = Рисперидон

9-ОН РСП = 9-гидроксирисперидон

[0342] Пиковые уровни рисперидона после введения рисперидона в дозе 49 мг/кг, составляли приблизительно 1/3 от уровня после в/в введения рисперидона в дозе 0,34 мг/кг.

[0343] В Таблице ниже суммированы данные системного контакта (AUC) и биодоступности для рисперидона, 9-ОН рисперидона и фармацевтически активного фрагмента, включая связанные с начальным выбросом ( $AUC_{0-24 \text{ час}}$ ) и в течение 28 дней после введения Препарата № R10. Системный контакт в первые 24 часа составляет ~ 9,3% от общей AUC, и уровни в плазме поддерживаются на протяжении 21-28 дней, указывая на отсутствие падения дозы. Данные настоящего исследования обеспечивают дополнительную информацию о том, что препараты рисперидона-носителя при подкожном введении способны обеспечивать пролонгированное высвобождение рисперидона без значительных выбросов родительского лекарственного средства. Степень системного контакта в первые 24 часа, который наблюдался в настоящем исследовании, обеспечивает эмпирическое доказательство того, что рисперидон-носитель при подкожном введении не будет приводить к высоким уровням рисперидона и сопутствующей токсичности.

Анализируемое вещество	$T_{\max}$ (дни)	$C_{\max}$ (нг/мл)	$T_{1/2}$ (дни)	$AUC_{0-24 \text{ час}}$ (день-нг/мл)	$AUC_{0-28 \text{ дней}}$ (день-нг/мл)	$AUC_{0-24 \text{ час}} / AUC_{0-28 \text{ дней}} \times 100$ (%)
РСП	0,04±0	174±50	6,59±4,05	64,1±24,9	701±189	9,3±2,8
9-ОН РСП	0,08±0,06	81±23	5,64±3,08	38,9±15,9	449±129	8,6±1,9
АФ	0,04±0	251±68	6,41±3,71	103±40,7	1150±305	9,0±2,4

Данные выражены как среднее значение ± стандартное отклонение (медиана ± % коэффициент значений вариации, приведенных для  $T_{\max}$ )

РСП = Рисперидон

9-ОН РСП = 9-гидроксирисперидон

АФ = Активный Фрагмент

[0344] Как проиллюстрировано на Фиг. 25 и 26, Препарат № R10 (молотое лекарственное средство, инициированная додеканолом ПМГК) дает существенно меньший выброс, чем Препарат № R7 (молотое лекарственное средство, инициированная гександиолом ПМГК). По-видимому, в Препарате № R10 скорректировано падение уровня в плазме (через 240 часов), наблюдаемое для Препарата № R7 с молотым лекарственным средством. Фиг. 27 иллюстрирует лучший профиль AUC для Препарата № R10, чем наблюдаемый для Препарата № R7 с молотым лекарственным средством.

[0345] В отдельном исследовании крысам вводили Препарат № R7\* (содержащий поступивший рisperидон в немодифицированном виде). Полученный ФК профиль Препарата № R7\* (с немолотым рisperидоном) сходен с профилем Препарата № R10 через 504 часа (3 недели).

[0346] Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что непрерывное и пролонгированное высвобождение рisperидона достигается у крыс при подкожном введении Препарата № R10 (инициированная додеканолом ПМГК), при отсутствии избыточного начального высвобождения лекарственного средства/метаболита в системный кровоток.

#### Пример 14: Высвобождение рisperидона *in vivo* у собак

[0347] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере рассматривается высвобождение рisperидона *in vivo* у собак из препаратов, содержащих рisperидон, сахарозы ацетат изобутират, растворитель и инициированную додеканолом поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту) (М:Г = 75:25).

[0348] В данном исследовании ФК с введением однократной дозы гончим собакам оценивали четыре препарата рisperидона-носителя, проиллюстрированные в Таблице ниже.

[0349] Каждый из 4 препаратов вводят однократно отдельным группам из 5 самцов гончих собак (на момент начала исследования возраст животных 3-5,5 лет и масса тела 8,4-11,4 кг) подкожно (в межлопаточную область) в теоретической дозе и объеме введения 52-53 мг и 0,5 мл, соответственно. Другой группе из 5 самцов рisperидон вводят в/в (общая доза 0,6 мг в объеме 5 мл). Исследуемые препараты (и их компоненты) и дизайн исследования приведены в Таблице ниже.

Группа	Номер препарата	Состав препарата САИБ/НМП/ПК/ПМГК/РСП (масс.%) (теоретический размер частиц РСП)	ПМГК			Способ введения	Теоретическая доза РСП (мг)	Теоретическая доза РСП (мг/кг)	Вводимый объем (мкл)
			инициатор	М:Г	Mw (кДа)				
1	н/о	0,12 мг/мл РСП в цитратном буфере	н/о	н/о	н/о	в/в болюс	0,6	0,06	5
2	R66	46/27/0/18/9	ДД	75:25	7,0	п/к	53	5,3	0,5

		(0,5-2 мкм)							
3	R131	40/0/34/17/9 (0,5-2 мкм)	ДД	75:25	7,0	п/к	52	5,2	0,5
4	R126	42/9/22/18/9 (0,5-2 мкм)	ДД	75:25	7,0	п/к	52	5,2	0,5
5	R133	50/25/0/16/9 (2-5 мкм)	ДД	75:25	7,0	п/к	52	5,2	0,5

Теоретическая доза на основании массы тела собаки 10 кг

В отчете об исследовании описан состав носителя, в котором диспергирован указанный масс.% рisperидона.

РСП = рisperидон

ПК = пропиленкарбонат

[0350] Каждый из препаратов был облучен в дозе 15 кГр. Препараты устойчивы к облучению и при хранении. Чистота рisperидона после хранения в течение 6 месяцев при 5°C составляла в препаратах более 99%. Для Препарата № R66, молекулярная масса ПМГК после хранения в течение 6 месяцев при 5°C составляла более 90% от начальной молекулярной массы.

[0351] Кровь собирают и анализируют уровни рisperидона и 9-ОН рisperидона в плазме, вплоть до и включая 42-й день после введения. Клинические признаки регистрируют ежедневно, и массу тела регистрируют еженедельно, начиная со дня введения (День 0).

[0352] Все животные в Группках 3 и 4 и большинство животных в Группках 1, 2 и 5 демонстрировали клинические признаки, согласующиеся с фармакологическими свойствами рisperидона в день введения. Дозы, вводимые собакам, приблизительно в 7 раз превышают, в пересчете на массу тела, дозу, применяемую у людей в испытании Фазы 1, раскрытом в Примере 15 ниже. Наблюдаемые признаки включают сниженную активность, тремор, затрагивающий передние лапы и/или все тело, и повышенную активность, проявляющуюся жеванием элементов клетки. За исключением одного животного из Группы 3 и одного животного из Группы 5, которые проявляли подобные клинические признаки на 2-й день, других клинических признаков, связанных с исследуемым продуктом, не наблюдалось. Не наблюдалось отличий в массе тела между различными группами. Средняя масса тела несколько уменьшалась во всех группах в первую неделю исследования, но оставалась стабильной или в дальнейшем снова увеличивалась в направлении исходных значений.

[0353] На основании значений AUC, общий системный контакт собак с рисперидоном и 9-ОН рисперидоном в течение 42-дневного периода отбора образцов, во-видимому, является сходным у животных, которые получали различные препараты рисперидона-носителя. Рисперидон проявляет высокую биодоступность после п/к введения собакам Препарата № R66. ФК профиль после п/к введения Препарата № R66 характеризуется медленным, пролонгированным высвобождением лекарственного средства в плазму крови, причем уровни снижаются со временем, и терапевтически активные уровни сохраняются в течение 4 недель (Фиг. 28). Средние уровни рисперидона и фармацевтически активного фрагмента не превышали 181 нг/мл и 350 нг/мл (средняя  $C_{max}$  для рисперидона и фармацевтически активного фрагмента после перорального введения 2 мг Risperdal), соответственно, для Препарата № R66, указывая на то, что выброса/сброса дозы лекарственного средства не происходило.

[0354] Сравнение Группы 2 (Препарат № R66, 0,5-2 мкм) и Группы 5 (Препарат № R133, 2-5 мкм) продемонстрировало, что ФК профиль рисперидона для препаратов с одинаковой вязкостью, но разным размером частиц (т.е., 0,5-2 мкм против 2-5 мкм для Групп 2 и 5, соответственно), а также слегка отличным составом был почти идентичным (Фиг. 29).

[0355] Краткое резюме параметров ФК, полученных для Препарата № R66, приведено в Таблице ниже.

Анализируемое вещество	$T_{max}$ (дни)	$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{1/2}$ (дни)	AUC <sub>0-24 час</sub> (день-нг/мл)	AUC <sub>0-28 дней</sub> (день-нг/мл)	AUC <sub>0-24 час</sub> / AUC <sub>0-28 дней</sub> x 100 (%)	F <sub>last</sub> (%)
РСП	0,142±0,056	73,0±54,5	7,2±2,7	35,1±34,9	431±342	7,4±1,8	114
9-ОН РСП	8,6±7,1	158±79,0	12,3±9,5	94,1±45,5	2329±1023	4,0±0,3	н/в
АФ	10,6±7,9	187±97,2	10,2±7,7	130±78,6	2763±1323	4,5±0,6	97

Данные выражены как среднее значение ± стандартное отклонение

Биодоступность по сравнению с в/в боллосом

РСП = рисперидон

9-ОН РСП = 9-гидроксирисперидон

АФ = Активный фрагмент = РСП + 9-ОН РСП

н/в = не вычислялось

[0356] Суммарно, результаты этого исследования показали, что Препарат № R66 демонстрирует ФК профиль, согласующийся с низким начальным выбросом и отсутствием сброса дозы, а также пролонгированным, непрерывным и контролируемым высвобождением в плазму крови.

**Пример 15: Пилотное, открытое, нерандомизированное, клиническое исследование Фазы I безопасности и фармакокинетики однократных нарастающих доз инъекционного препарата Рисперидона-носителя и системы введения DosePro® у больных хронической, стабильной шизофренией или шизоаффективным расстройством**

[0357] Основными целями этого исследования были:

- Оценить фармакокинетический (ФК) профиль препарата рисперидона-носителя, вводимого в виде однократной подкожной (п/к) инъекции с помощью иглы и шприца или вводимого с помощью безыгольной системы введения DosePro® в эквивалентной дозе.
- Оценить безопасность и переносимость препарата рисперидона-носителя, вводимого в виде однократной подкожной (п/к) инъекции или вводимого с помощью безыгольной системы введения DosePro® в область живота.

[0358] Проводилось открытое исследование безопасности и ФК однократных нарастающих доз (ОНД) у пациентов с хронической, стабильной шизофренией или шизоаффективным расстройством. 40 пациентов (мужчин и женщин) с шизофренией или шизоаффективным расстройством, получающих поддерживающее антипсихотическое лечение, были включены в три когорты (по 10 пациентов на когорту).

[0359] В -3 день исследования субъекты получают однократную дозу 2 мг перорально, и образцы плазмы для исследования ФК отбирают перед введением дозы и спустя 0,333, 0,667, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 и 72 часа после введения дозы.

[0360] В 1-й день исследования субъектов рандомизируют для п/к введения однократной дозы 25, 50 или 100 мг или для введения 50 мг с помощью безыгольной системы введения, и образцы плазмы для исследования ФК

отбирают перед введением дозы и спустя 0,333, 0,667, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 42, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 192, 240, 312, 384, 480, 552, 648, 720 и 816 часов после введения дозы.

[0361] Лекарственное средство поставлялось в стеклянных флаконах емкостью 2 мл, содержащих по меньшей мере 1,0 мл препарата рисперидона-носителя. Каждый 1,0 мл лекарственного средства содержит 100 мг рисперидона в смеси с носителем. Препарат рисперидона-носителя (Препарат № R137) состоит из 8,9 масс.% рисперидона в смеси с инертными ингредиентами САИБ, НМП и ПМГК-ДД (М:Г = 75:25; Mw = 7,0 кДа) в массовом соотношении 50/30/20. Условия хранения препарата рисперидона-носителя составляют -20°C, и препарат вводят при комнатной температуре.

[0362] Пациентам вводят исследуемое лекарственное средство, как указано ниже:

- Когорта А — 25 мг препарата рисперидона-носителя вводят п/к инъекцией 0,25 мл (концентрация 100 мг/мл) в область живота.

- Когорта В — 50 мг препарата рисперидона-носителя вводят в объеме 0,5 мл (концентрация 100 мг/мл) с помощью безыгольной системы введения DosePro® в область живота.

- Когорта С — 50 мг препарата рисперидона-носителя вводят п/к инъекцией 0,5 мл (концентрация 100 мг/мл) в область живота.

- Когорта D — 100 мг препарата рисперидона-носителя вводят п/к инъекцией 1,0 мл (концентрация 100 мг/мл) в область живота.

ФК параметры однократной дозы для рисперидона, 9-ОН рисперидона и фармацевтически активного фрагмента проанализированы на основе данных «концентрация-время». Результаты Когорт А, С и D проиллюстрированы на Фиг. 30. Результаты Когорты В проиллюстрированы на Фиг. 31. Пролонгированная доставка рисперидона наблюдается в течение периодов более 4 недель. Эти данные иллюстрируют отсутствие необходимости в нагрузочной дозе.

**Пример 16: Имитация фармакокинетики, базирующаяся на данных клинического исследования Фазы I и сравнении с Risperdal Consta и Invega Sustenna**

[0363] Данные клинических испытаний Когорт А, С и D из Примера 15 выше были проанализированы со следующими целями:

- разработать модель популяционной ФК для рисперидона после перорального и п/к введения препаратов здоровым субъектам из Когорт А, С и D;
- построить базирующиеся на модели имитации с целью оценки концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона в стационарной фазе, достигнутых в результате различных схем п/к введения; и
- сравнить профили стационарной фазы со средними профилями стационарной фазы для Risperdal Consta и Invega Sustenna, полученными из литературы.

[0364] Анализ популяционной ФК выполняют с применением способа условной оценки первого порядка, со взаимодействием  $\eta$ - $\epsilon$ , реализованном в NONMEM®, версия 7.1.2.

[0365] Индивидуальную вариабельность ( $\omega^2$ ) для каждого показателя оценивают с применением экспоненциальной модели ошибки; в некоторых случаях вместо этого применяют логическое преобразование для ограничения значений от 0 до 1.

[0366] Пропорциональную модель ошибки применяют для описания остаточной ошибки ( $\sigma^2$ ) отдельно для рисперидона и 9-ОН-рисперидона.

[0367] Модели-кандидаты популяционной ФК оценивают по:

- оценке оценочных средних показателей ФК для индивидуума и популяции и их точности, измеренной по % стандартной ошибки среднего (%SEM);
- графической оценке диагностических графиков точности приближения;
- графической оценке соответствия между наблюдаемыми и индивидуальными апостериорно предсказанными данными «концентрация-время»;
- уменьшению  $\sigma^2$  и  $\omega^2$ ; и

- сравнению минимальных значений объективной функции (МЗОФ) для вложенных моделей.

#### Стадия 1: Данные только для перорального введения

[0368] На основе проверки индивидуальных ФК профилей, 2-компарментальная модель (2-КМТ) с абсорбцией первого порядка плюс и элиминацией первого порядка изначально была оценена для характеристики данных ФК рисперидона и 9-ОН-рисперидона в плазме и параметризована с применением:

- фракции дозы, которая избегает пресистемного метаболизма и системно доступна как родительское вещество ( $F_h$ ) или метаболит ( $1-F_h$ );
- константы скорости первого порядка ( $k_{a,PO}$ ) и латентного периода ( $T_{lag}$ ) до появления родительского вещества или метаболита в плазме;
- общего клиренса родительского вещества ( $CL$ ), системно доступной фракции родительского вещества, которая превращается в метаболит ( $F_m$ ;  $CL_{pm} = CL - F_m$ ), и клиренса метаболита ( $CL_m$ );
- центрального объема распределения для родительского вещества ( $V_c$ ) и метаболита ( $V_{cm}$ );
- клиренса распределения между центральной и периферической СМТ для родительского вещества ( $CL_d$ ) и метаболита ( $CL_{dm}$ );
- периферического объема распределения для родительского вещества ( $V_p$ ) и метаболита ( $V_{pm}$ ).

#### Стадия 2: Данные перорального и подкожного введения

[0369] Двух- и трехфазная модели абсорбции были реализованы, чтобы позволить начальную плюс две фазы очень медленного высвобождения только родительского вещества, рисперидона, в системный кровоток (предполагалось, что после этого распределение и метаболизм являются такими же как в результате перорального введения), с оценкой следующих дополнительных параметров:

- фракция п/к введенной дозы, которая быстро поступает в системный кровоток, начиная в точке времени 0 (FRC) с константой скорости первого порядка  $k_{a,SC1}$ ;

- фракция остатка п/к введенной дозы  $[FRC2 \cdot (1-FRC)]$ , которая медленно входит в системный кровоток после длительной задержки ( $T_{lag4}$ ) в месте п/к депо с константой скорости первого порядка  $k_{a,SC2}$ ;

- остаток п/к введенной дозы  $[1-FRC2 \cdot (1-FRC)-FRC]$ , которая медленно входит в системный кровоток после длительной задержки ( $T_{lag9}$ ) в месте п/к депо с константой скорости первого порядка  $k_{a,SC3}$ ;

- относительная биодоступность при п/к введении относительно п/о введенной дозы ( $F_{SC}$ ).

[0370] Предполагается отсутствие пресистемного метаболизма для рисперидона при п/к введении. Результирующая базовая структурная модель только для перорального (п/о) введения проиллюстрирована на Фиг. 32. Результирующая базовая структурная модель для п/о и п/к введения проиллюстрирована на Фиг. 33. Результирующая структурная модель популяционной ФК для данных п/о и п/к введения проиллюстрирована на Фиг. 34.

Имитационное моделирование методом Монте-Карло:

- с применением конечной модели популяционной ФК, выполняли имитационное моделирование методом Монте-Карло, чтобы генерировать концентрации рисперидона и 9-ОН-рисперидона вплоть до 28 дней после введения однократной дозы и в стационарной фазе (после введения 4 ежемесячных доз);

- 5-й, 50-й и 95-й процентиля концентраций активного фрагмента (сумма концентраций рисперидона и 9-ОН-рисперидона) в стационарной фазе были вычислены и нанесены на график по группам дозы;

- дополнительно вычислены суммарные статистические показатели системного контакта с активным фрагментом в стационарной фазе ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ , AUC и т.п.) и представлены в таблицы по группам дозы;

- данные «концентрация-время» для активного фрагмента в стационарной фазе для Risperdal Consta и Invega Sustenna из литературы были преобразованы в

цифровую форму и наложены на полученные имитационным моделированием данные ФК по настоящему изобретению после введения однократной дозы (только для сравнения с Sustenna) и в стационарной фазе (для сравнения с Consta и Sustenna);

- необходимо отметить, что способ преобразования в цифровую форму не лишен ошибок и применяется исключительно в качестве визуального руководства для сравнения со схемами по настоящему изобретению, симулированными с применением модели популяционной ФК.

[0371] Фиг. 35 иллюстрирует предсказанное на основе модели значение.

[0372] Фиг. 36 иллюстрирует предсказанную на основе модели ФК для однократной дозы 100 мг по настоящему изобретению. Фиг. 37 иллюстрирует предсказанную на основе модели ФК для однократной дозы 75 мг и 100 мг, соответственно, по настоящему изобретению, в сравнении с палиперидона пальмитатом (Invega Sustenna).

[0373] Фиг. 38 иллюстрирует предсказанную на основе модели ФК для уровней в плазме в стационарной фазе (после введения нескольких доз) при введении дозы 100 мг каждые 28 дней по настоящему изобретению. Фиг. 39 иллюстрирует предсказанную на основе модели ФК для уровней в плазме в стационарной фазе (после введения нескольких доз) при введении дозы 100 мг каждые 28 дней по настоящему изобретению в сравнении с палиперидона пальмитатом (Invega Sustenna).

**Пример 17: Высвобождение рисперидона *in vivo* у собак, включая варьирующие концентрации рисперидона и варьирующее соотношение М:Г**

[0374] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере рассматривается высвобождение рисперидона *in vivo* у собак из препаратов, содержащих различные концентрации рисперидона, сахарозы ацетата изобутирата, N-метилпирролидона и инициированной додеканолом поли(молочной кислоты)(гликолевой кислоты) с различными соотношениями М:Г.

[0375] В этом исследовании ФК однократной дозы у гончих собак оценивали три препарата рисперидона-носителя. Каждый из 3 препаратов

вводили однократно подкожно (в межлопаточную область) отдельным группам из 5 самцов гончей (возраст приблизительно 2-4 года и масса тела 9,5-11,7 кг на момент начала исследования). Исследуемые препараты (и их компоненты), а также дизайн исследования приведены в Таблице ниже.

Группа	Состав препарата САИБ/НМП/ПМГК/РСП (масс.%)	ПМГК			Уровень дозы (мг/кг)*	Объем дозы (мл/кг)	Способ введения
		инициатор	М:Г	Mw (кДа)			
1	45,5/27,3/18,2/9,0	ДД	75:25	7	5,4	0,05	п/к
2	38,0/28,0/16,5/17,5	ДД	75:25	7	10,2	0,05	п/к
3	39,6/26,4/16,5/17,5	ДД	90:10	6,6	10,2	0,05	п/к

\* Предполагаемая масса тела собаки 10 кг.

[0376] Каждый из препаратов был облучен в дозе 15 кГр. Препараты были устойчивыми к облучению.

[0377] Кровь собирают и анализируют уровни рисперидона и 9-ОН рисперидона в плазме, вплоть до и включая 42 дня после введения. Клинические признаки регистрируют ежедневно, а массу тела регистрируют еженедельно, начиная со дня введения дозы (День 0). В ходе данного исследования изменение массы тела было незначительным.

[0378] На основании результатов этого исследования, однократная в/в доза Рисперидона 0,6 мг или ~0,06 мг/кг и 3 препарата SABER-рисперидона, вводимые индивидуально в виде однократной подкожной инъекции не наивным самцам гончей, в общем, хорошо переносились в ходе исследования (49 дней).

[0379] Сниженная активность и легкий или умеренный тремор наблюдались после введения дозы и спустя 48 часов после введения дозы. Пальпируемые образования развивались в верхне-грудной области спины (место инъекции), появляясь через 7-10 дней после введения дозы в Группках 2-4 (подкожная инъекция) и исчезая на 35-й день. Дозы, которые вводили собакам, приблизительно в 7 раз, на основании массы тела, превышали дозу, применяемую у людей в исследовании Фазы 1, раскрытом в Примере 15 выше.

[0380] Профили ФК после п/к введения проиллюстрированы на Фиг. 40. Сравнение профилей Групп 1 и 2 показывает, что увеличение концентрации рисперидона с 9 масс.% до 17,5 масс.% увеличивает скорость высвобождения. Сравнение профилей Групп 2 и 3 показывает, что увеличение соотношения М:Г с 75:25 до 90:10 увеличивает продолжительность высвобождения.

[0381] Таким образом, результаты этого исследования показывают, что каждый из препаратов давал профиль ФК, согласующийся с низким начальным выбросом и отсутствием сброса дозы, а также длительным, непрерывным и контролируемым высвобождением в плазму.

**Пример 18: Высвобождение арипипразола *in vitro* из препаратов, содержащих полимер и различные растворители**

[0382] Как обсуждается более подробно ниже, в данном Примере сравнивается динамика высвобождения арипипразола *in vitro* из препаратов, содержащих арипипразол, сахарозы ацетат изобутират, различные растворители (N-метилпирролидон и пропиленкарбонат) и иницированную додеканолом (ДД) поли(молочную кислоту)(гликолевую кислоту).

[0383] Готовят два различных носителя: САИБ/ПК/ПМГК (44/37/17) и САИБ/НМП/ПМГК (50/30/20). ПМГК представляет собой ПМГК-ДД (М:Г = 75:25; Mw = 7 кДа). Носители готовят, взвешивая каждое вспомогательное вещество (масс.%) и обрабатывая ультразвуком до получения прозрачного раствора.

[0384] Арипипразол добавляют к носителю, с последующей гомогенизацией. В частности, поступивший арипипразол, без изменений, взвешивают и переносят в стеклянные флаконы емкостью 5 мл с загрузкой 200 мг/мл. Один (1) миллилитр соответствующего носителя взвешивают и переносят во флаконы из соответствующих стеклянных банок. Спустя 10 минут смесь тщательно перемешивают зондом гомогенизатора с помощью набора 3 на гомогенизаторе PowerGen 1000 до получения однородной суспензии.

[0385] Динамику высвобождения препаратов арипипразола *in vitro* характеризуют, как указано ниже. Суспензионный препарат (0,05 мл) арипипразола отмеряют, взвешивают и переносят в полипропиленовую

пробирку емкостью 50 мл с коническим дном и навинчивающейся крышкой (пробирки Falcon). Далее, 50 мл 0,01 н HCl, буферизованного при pH 4,5 и предварительно уравновешенного до 37°C, добавляют в каждый флакон, и флаконы укупоривают. Исследование динамики высвобождения проводят для каждого препарата в четырех экземплярах на орбитальном шейкере Jeol Tech при 37°C и 100 об/мин. В каждой точке времени, 50 мл среды высвобождения извлекают (без разрушения препарата) и заменяют новой средой. Дополнительно, раствор разбавляют 50% ацетата аммония : 30% ацетонитрила : 20% метанола или непосредственно переносят во флакон ВЭЖХ для анализа. Высвобождение арипипразола контролируют в течение 22 дней. Препарат, оставшийся в среде высвобождения, в конце эксперимента по высвобождению, извлекают с применением EtOAc, чтобы установить баланс массы.

[0386] Профили высвобождения из препаратов проиллюстрированы на Фиг. 41. На этой Фигуре проиллюстрировано высвобождение арипипразола по меньшей мере в течение 22 дней.

[0387] Кроме того, были протестированы *in vitro* другие препараты арипипразола. Арипипразол (30 мг/мл) в САИБ/БС 68/32, протестированный в 100 мл ФСБ при pH 6 + 1% НДС, дает высвобождение 98% за 48 часов. Арипипразол (40 мг/мл) в САИБ/НМП 72/28, протестированный в 100 мл ФСБ при pH 6 + 1% НДС, дает высвобождение 91% за 48 часов. Арипипразол (197 мг/мл) в САИБ/ПК/ПМГК 44/37/19, в 100 мл ФСБ при pH 6 + 1% НДС, дает высвобождение 73% за 122 часа. Арипипразол (197 мг/мл) в САИБ/ПК/ПМГК 44/37/19, в 400 мл ФСБ при pH 6 + отсутствие НДС, дает высвобождение 1% за 122 часа. Арипипразол (197 мг/мл) в САИБ/НМП/ПМГК 50/30/20, в 100 мл ФСБ при pH 6 + 1% НДС, дает высвобождение 55% за 122 часа. Арипипразол (197 мг/мл) в САИБ/НМП/ПМГК 50/30/20, в 400 мл ФСБ при pH 6 + отсутствие НДС, дает высвобождение  $\leq 1\%$  за 122 часа. Эти результаты показывают, что на высвобождение существенно влияет присутствие или отсутствие НДС в среде высвобождения *in vitro*.

[0388] Раскрытые выше варианты реализации изобретения и преимущества приведены только для примера и не должны интерпретироваться как ограничивающие настоящее изобретение. Описание настоящего изобретения

является иллюстративным и не ограничивает объем формулы изобретения. Множество альтернатив, модификаций и вариаций будет очевидно для специалистов в данной области техники.

[0389] После полного раскрытия изобретения в настоящем описании обычному специалисту в данной области техники будет понятно, что способы согласно настоящему описанию могут осуществляться с широким и равноценным диапазоном условий, препаратов и других параметров, без выхода за пределы объема изобретения или любых его вариантов реализации.

[0390] Все патенты и публикации, процитированные в настоящем описании, таким образом включены посредством ссылки в полном объеме. Цитирование любой публикации предназначено для ее раскрытия до даты подачи и не должно интерпретироваться как допущение того, что такая публикация является уровнем техники, или что настоящее описание изобретения не имеет права предшествовать такой публикации в силу действия ранее сделанного изобретения.

## ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(в ответ на Уведомление от 12.09.2019)

1. Композиция, содержащая:

частицы, содержащие фармацевтический активный агент, в количестве от 0,5 масс.% до 50 масс.% в пересчете на общую массу композиции;

от 10 масс.% до 99,5 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, сахарозы ацетата изобутирата;

от 1 масс.% до 45 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, полимера на основе молочной кислоты, содержащего концевую алкоксигруппу, имеющую 8-24 атомов углерода, при этом данный полимер на основе молочной кислоты характеризуется молярным соотношением молочной кислоты к гликолевой кислоте от 100:0 до 40:60 и его средневзвешенная молекулярная масса составляет от 1000 Дальтон до 30000 Дальтон; и

от 10 масс.% до 50 масс.%, в пересчете на общую массу композиции, органического растворителя, содержащего по меньшей мере один член, выбранный из N-метилпирролидона, диметилсульфоксида, пропиленкарбоната и бензилбензоата.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что фармацевтический активный агент содержит по меньшей мере один член, выбранный из пептида, белка и молекулы небольшого размера.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что упомянутые частицы характеризуются медианным размером частицы, по данным лазерной дифракции, от 0,1 мкм до 100 мкм.

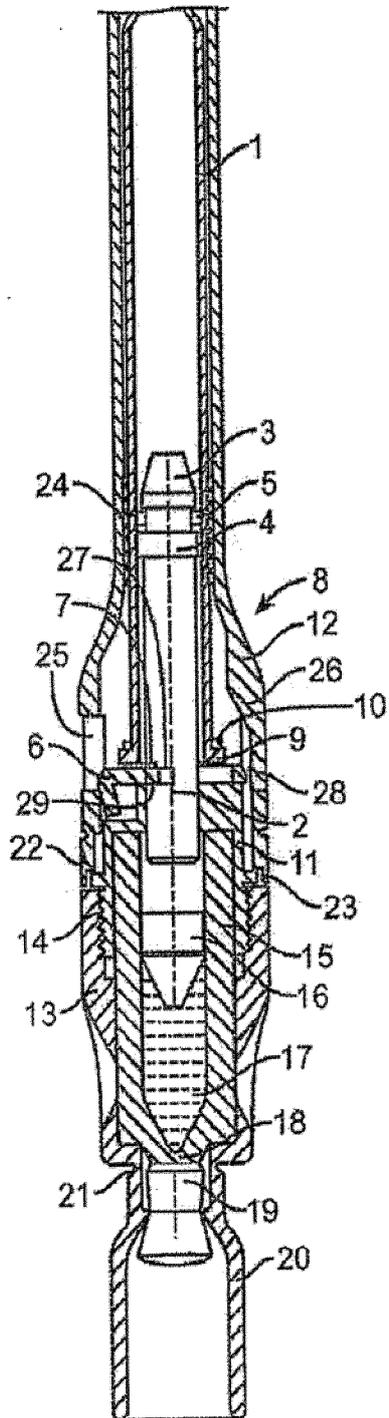
4. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что упомянутые частицы характеризуются медианным размером частицы, по данным лазерной дифракции, от 0,2 мкм до 50 мкм.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

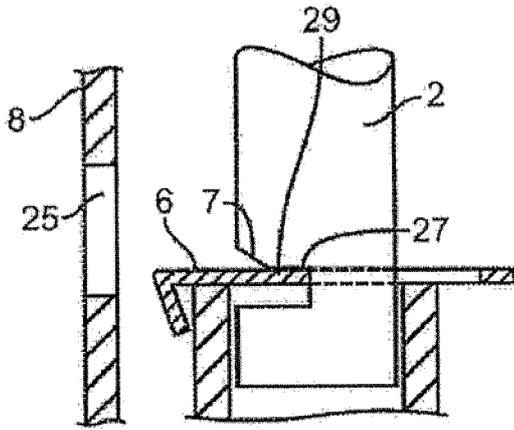
5. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что упомянутые частицы характеризуются медианным размером частицы, по данным лазерной дифракции, от 0,25 мкм до 50 мкм.
6. Композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что содержание полимера на основе молочной кислоты составляет от 5 масс.% до 35 масс.%, в пересчете на общую массу композиции.
7. Композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что полимер на основе молочной кислоты характеризуется молярным соотношением молочной кислоты к гликолевой кислоте от 95:5 до 60:40.
8. Композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что средневзвешенная молекулярная масса полимера на основе молочной кислоты составляет от 5000 Дальтон до 30000 Дальтон.
9. Композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что органический растворитель содержит бензилбензоат.
10. Композиция по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что органический растворитель содержит по меньшей мере одно из N-метилпирролидона, диметилсульфоксида и пропиленкарбоната.
11. Композиция по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что соотношение массы сахарозы ацетата изобутирата, полимера на основе молочной кислоты и органического растворителя составляет 1:0,066-1,3:0,3-1,7.
12. Композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что при ее подкожном введении в виде однократной дозы пациенту-человеку медианное количество фармацевтического активного агента, высвобождающегося из композиции, обеспечивает AUC (0-1 день), которая составляет менее 20% AUC (0-28 дней).

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

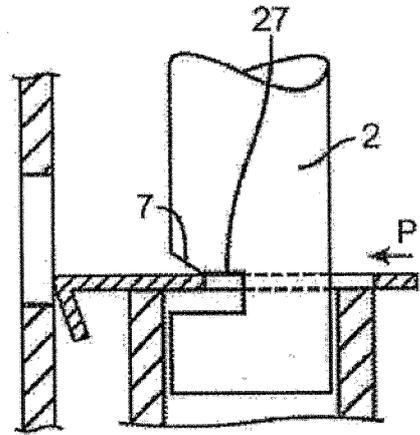
13. Композиция по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что вязкость композиции составляет менее чем 3000 сП при скорости сдвига  $100 \text{ с}^{-1}$  и температуре  $25^\circ\text{C}$ .



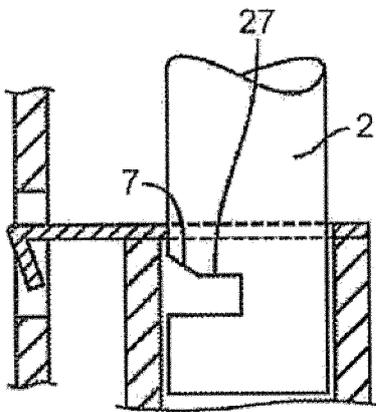
ФИГ. 1



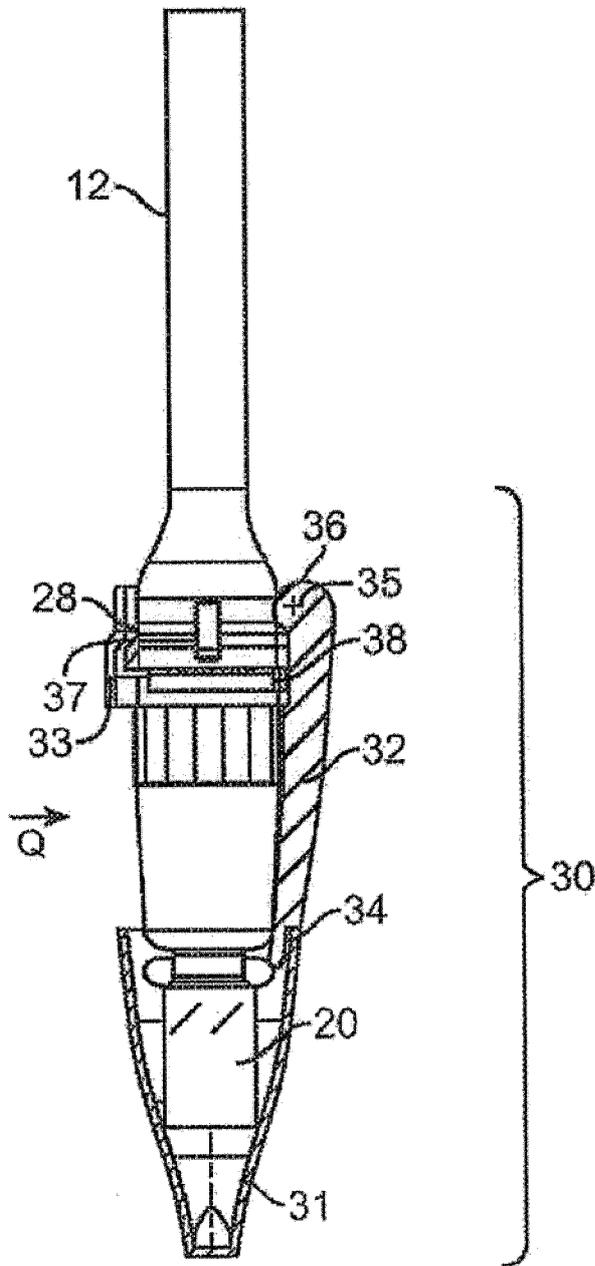
**ФИГ. 2а**



**ФИГ. 2б**

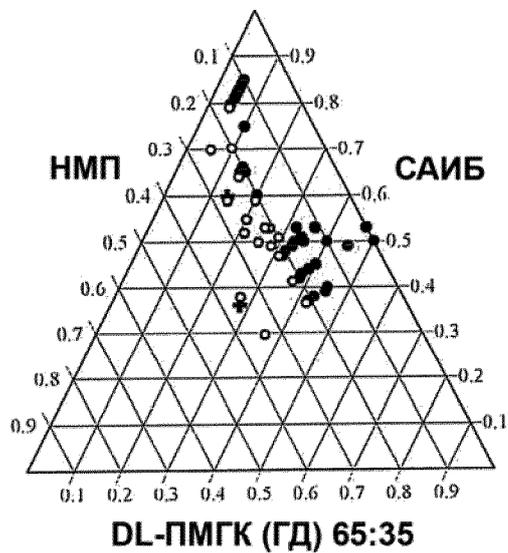


**ФИГ. 2с**

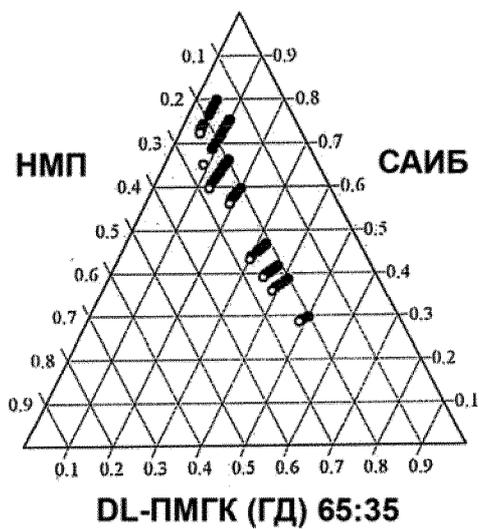


ФИГ. 3

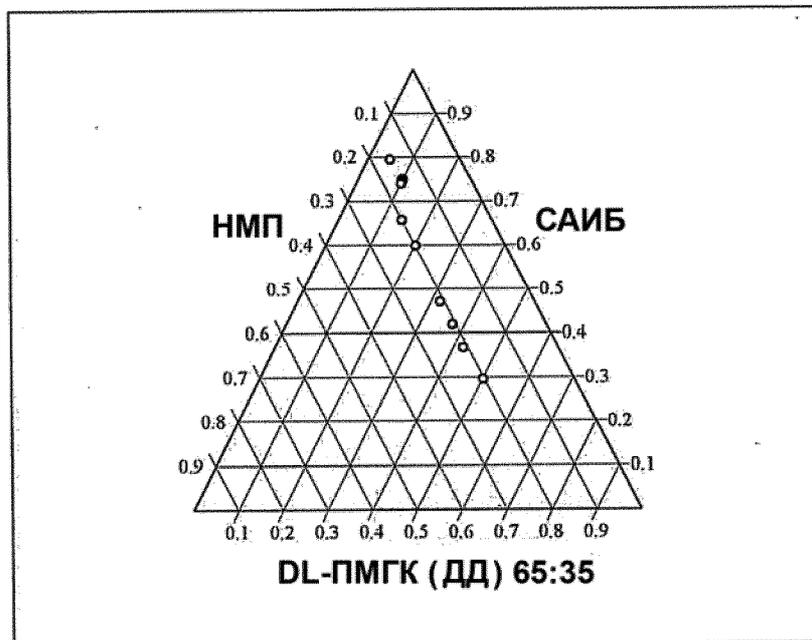
T = комнатная температура



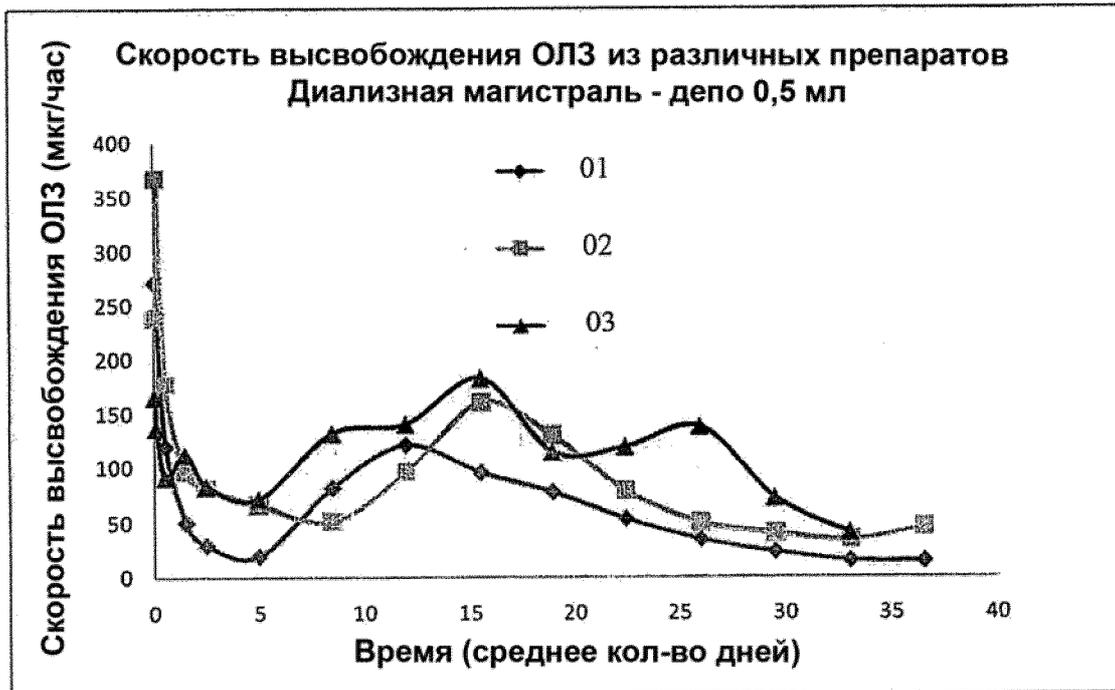
ФИГ. 4



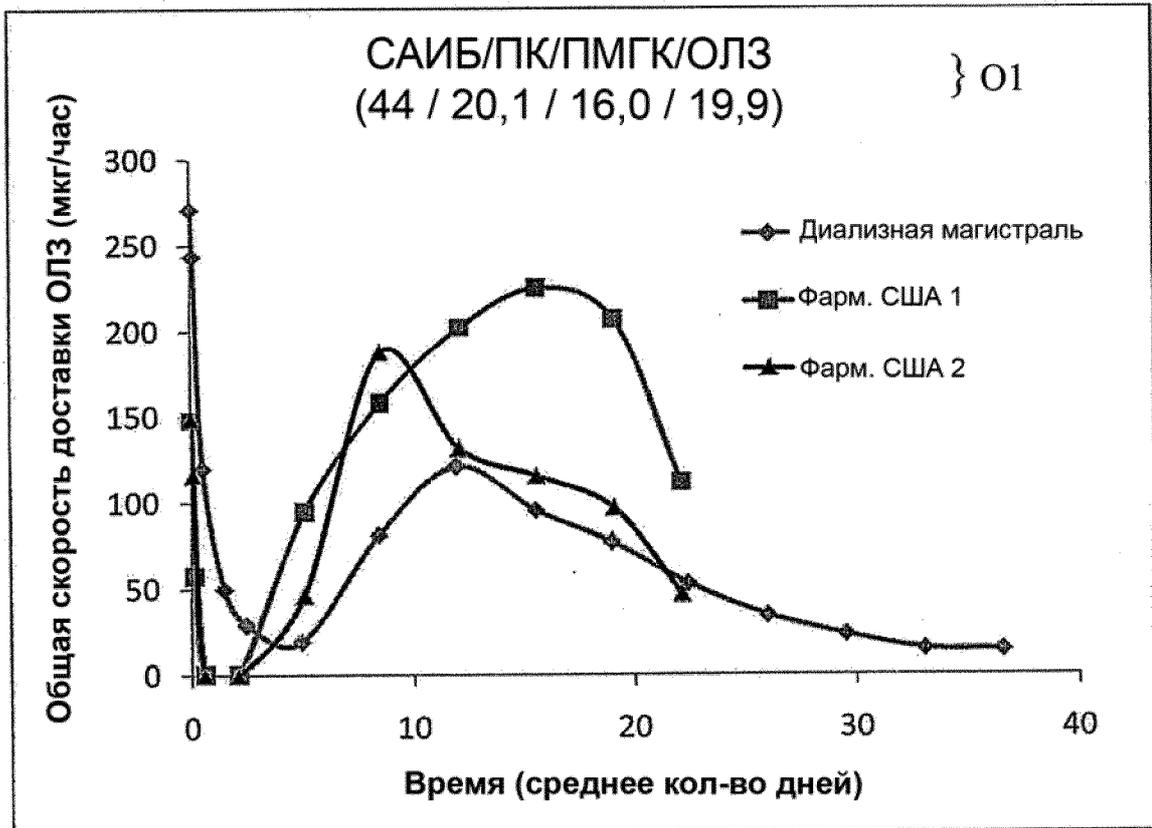
ФИГ. 5



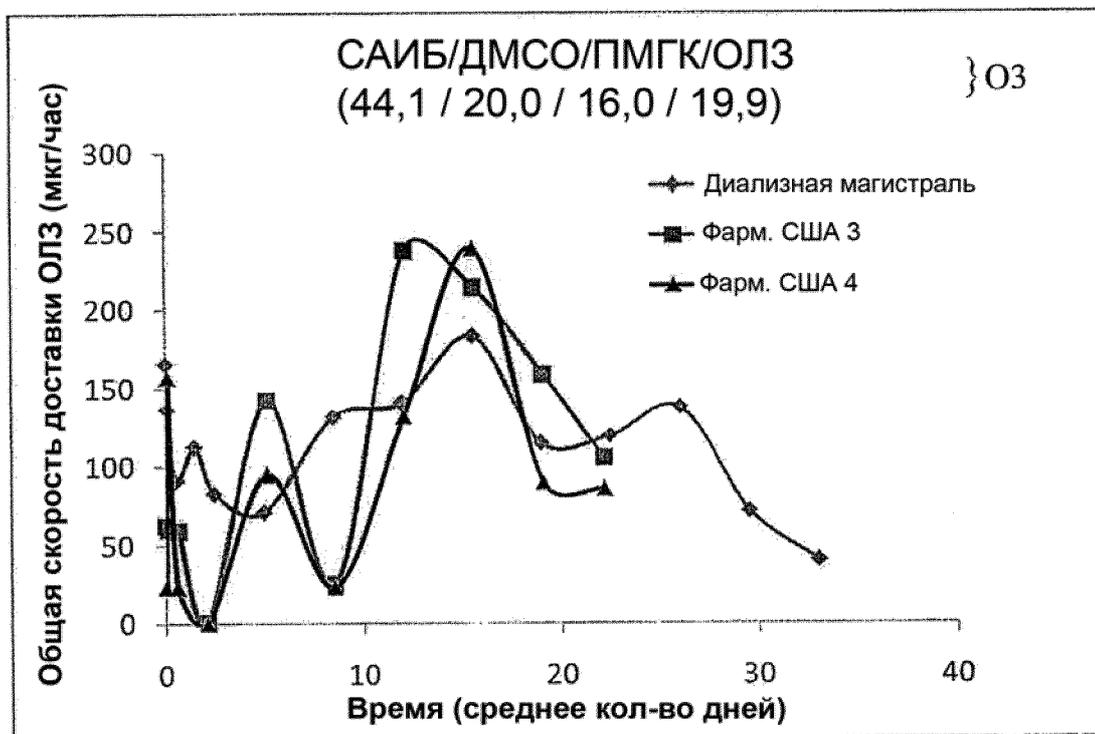
**ФИГ. 6**



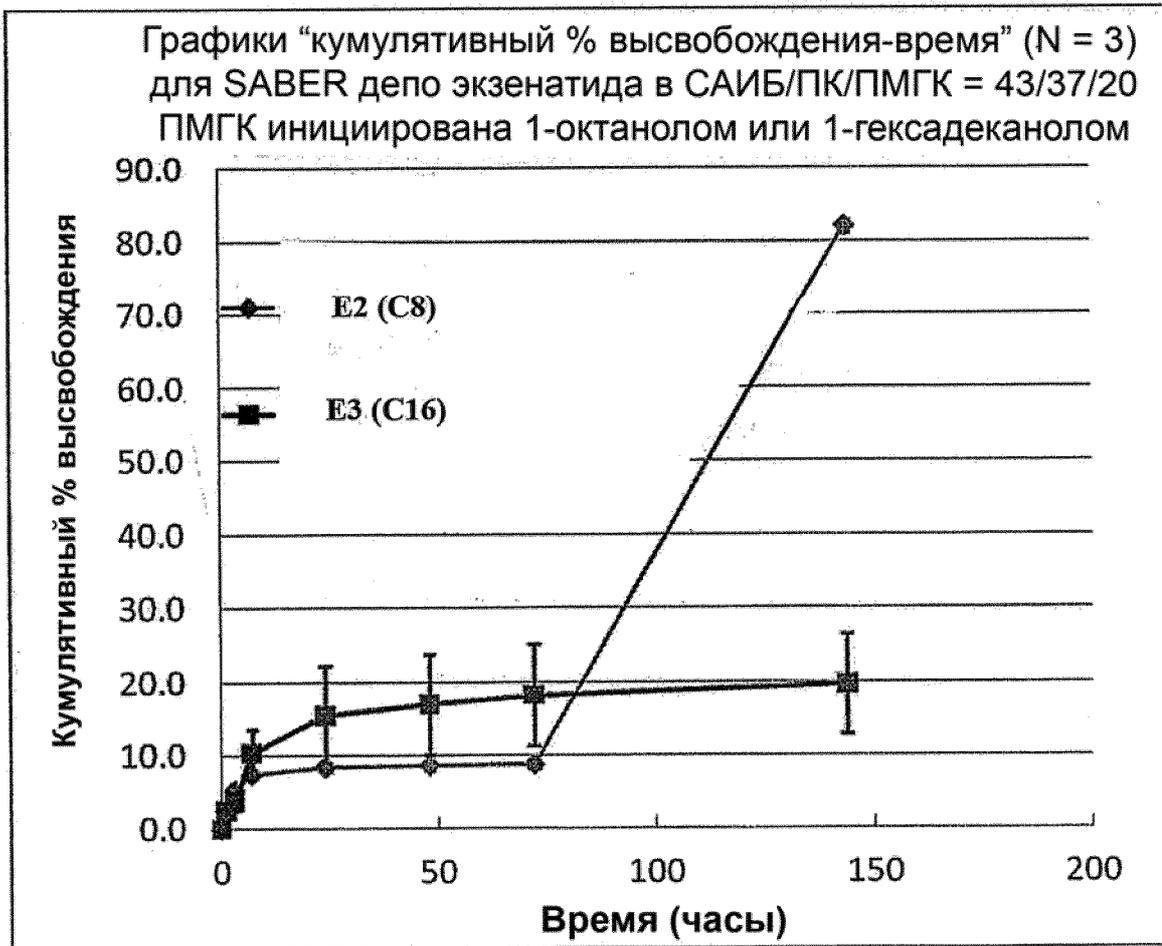
ФИГ. 7



ФИГ. 8

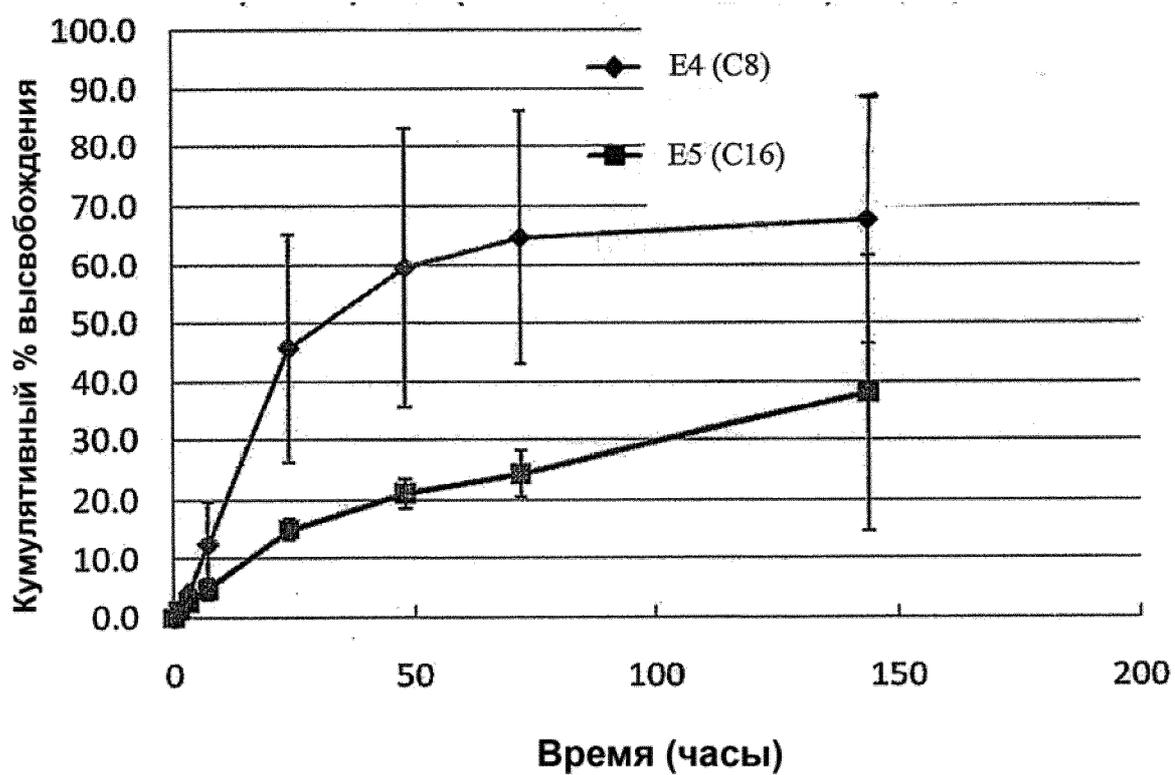


ФИГ. 9

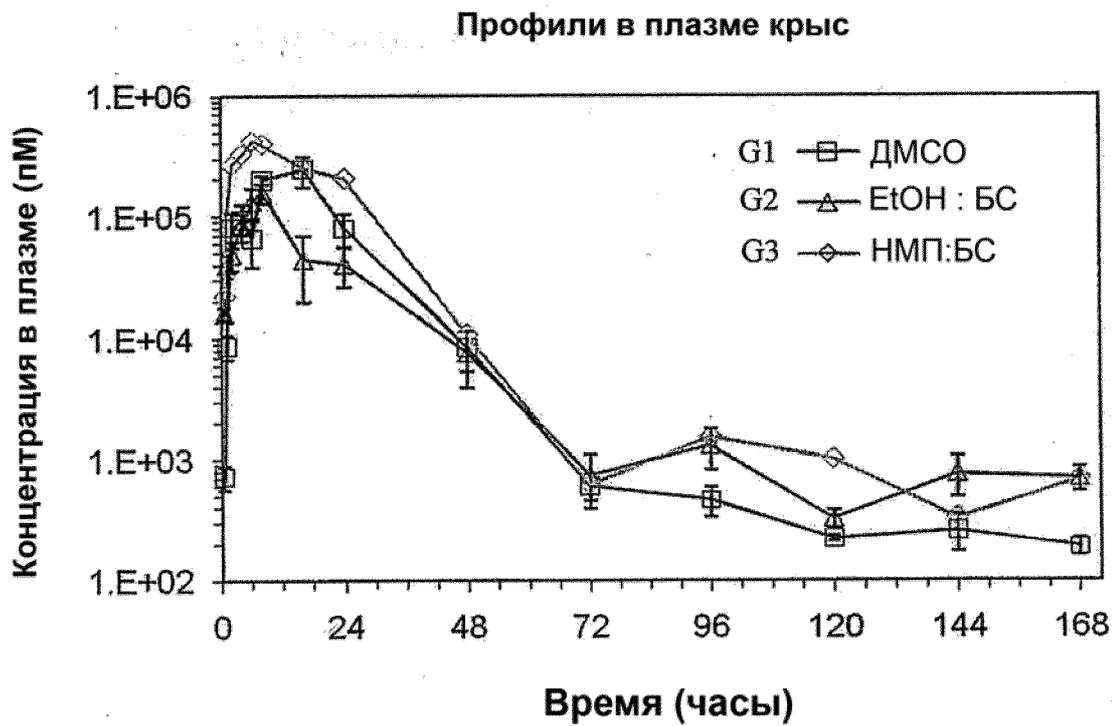


ФИГ. 10

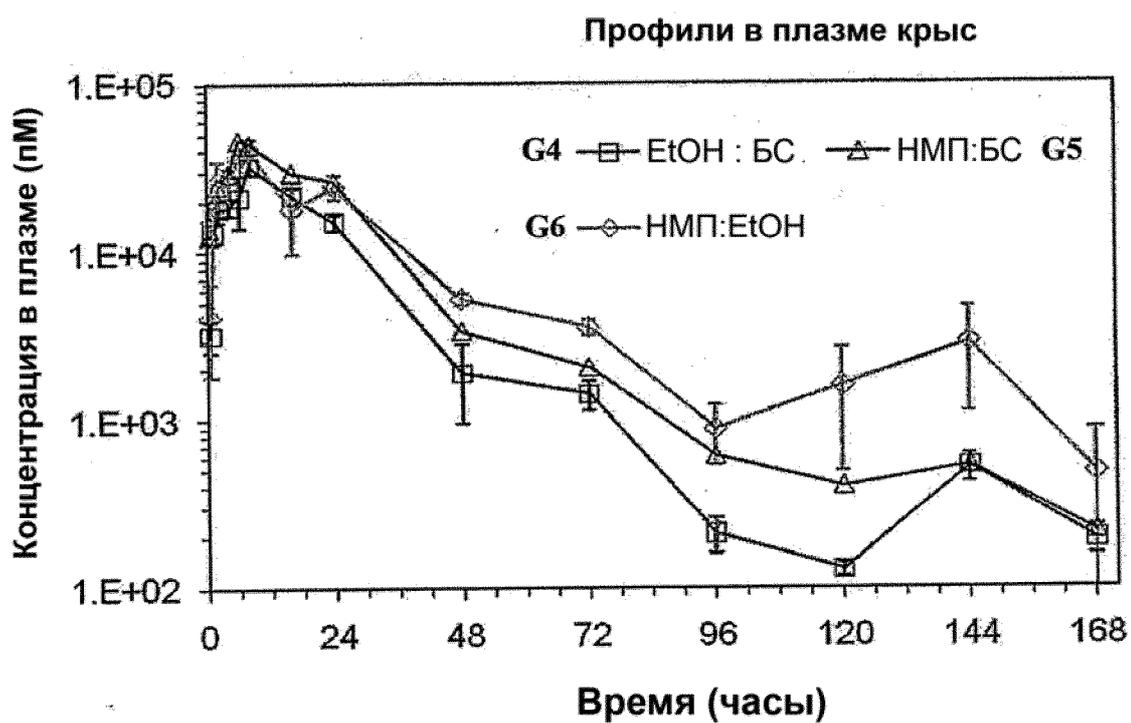
Графики “кумулятивный % высвобождения-время” (N = 3)  
для SABER депо экзенатида  
в САИБ/ДМСО/ПМГК (инициирована 1-октанолом) = 47/35/18  
САИБ/ДМСО/ПМГК (инициирована 1-гексадеканолом) = 55/25/20



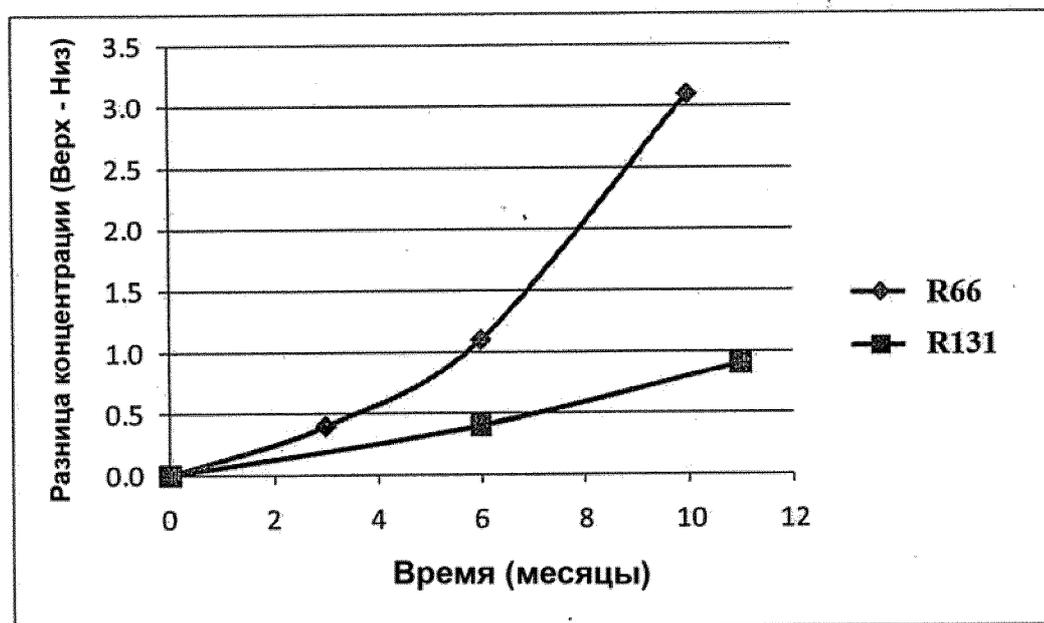
ФИГ. 11



ФИГ. 12



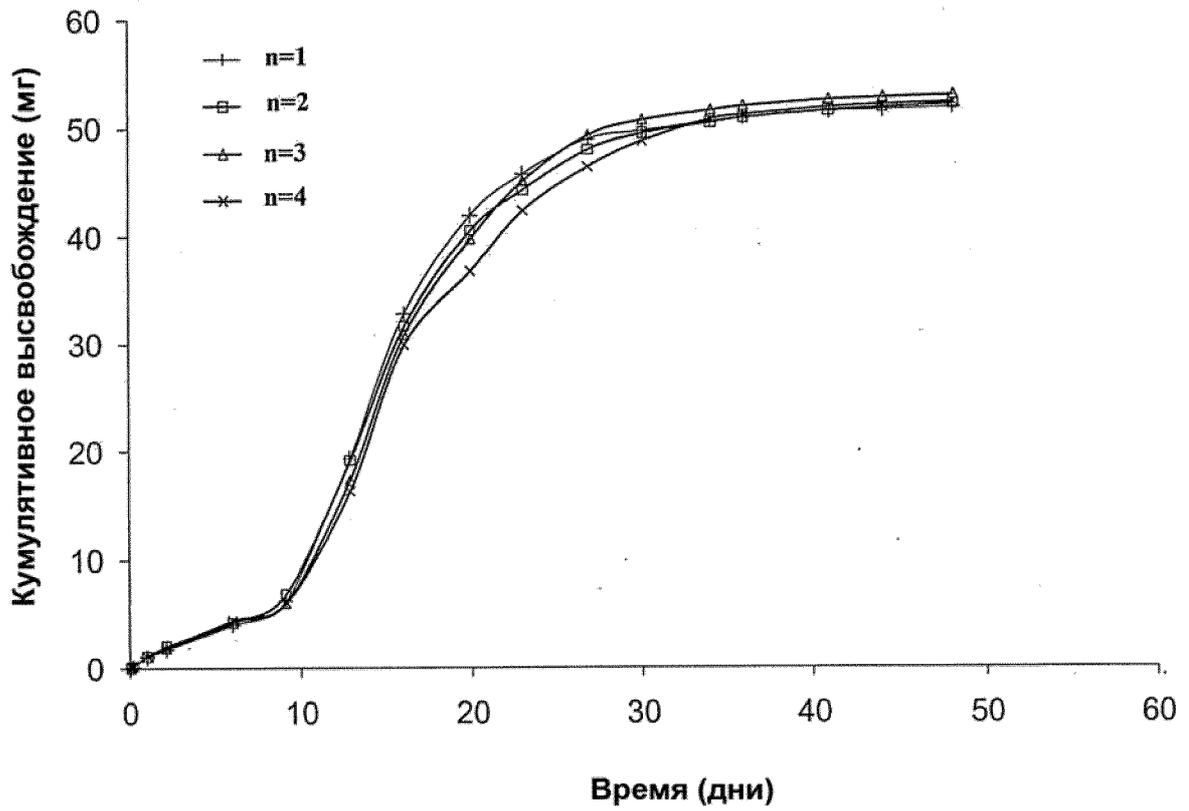
ФИГ. 13



ФИГ. 14

R139

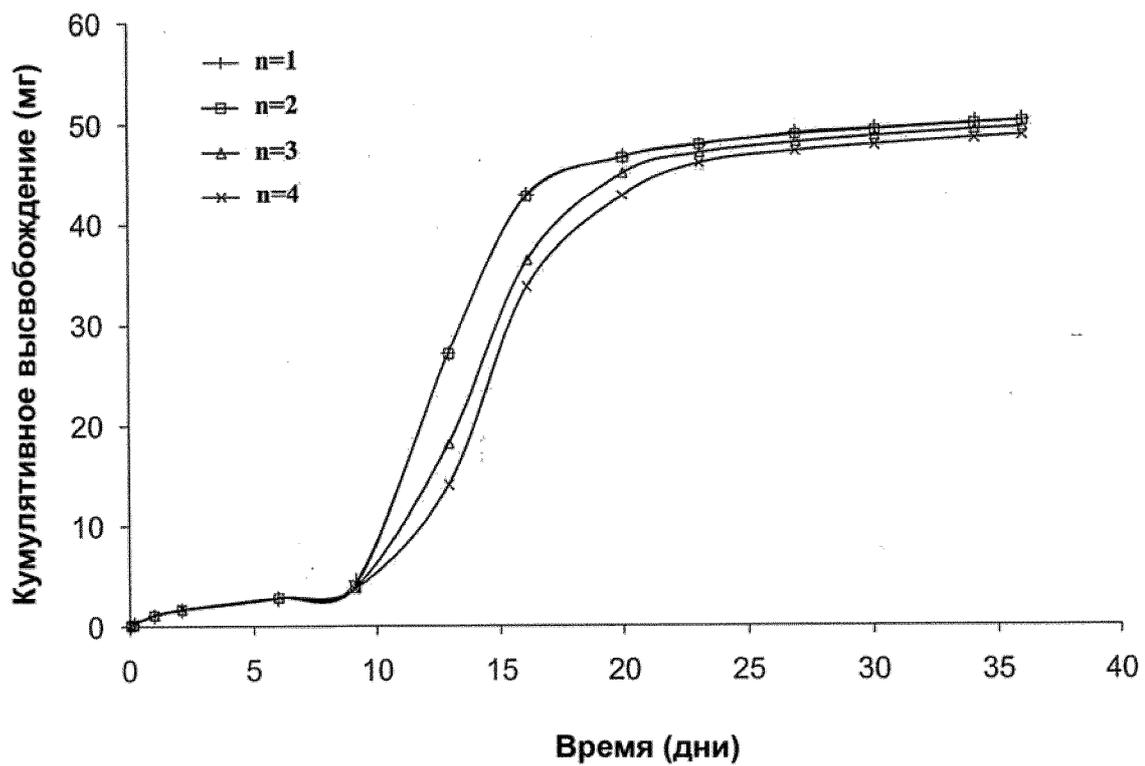
Кумулятивная скорость высвобождения рисперидона



ФИГ. 15

R140

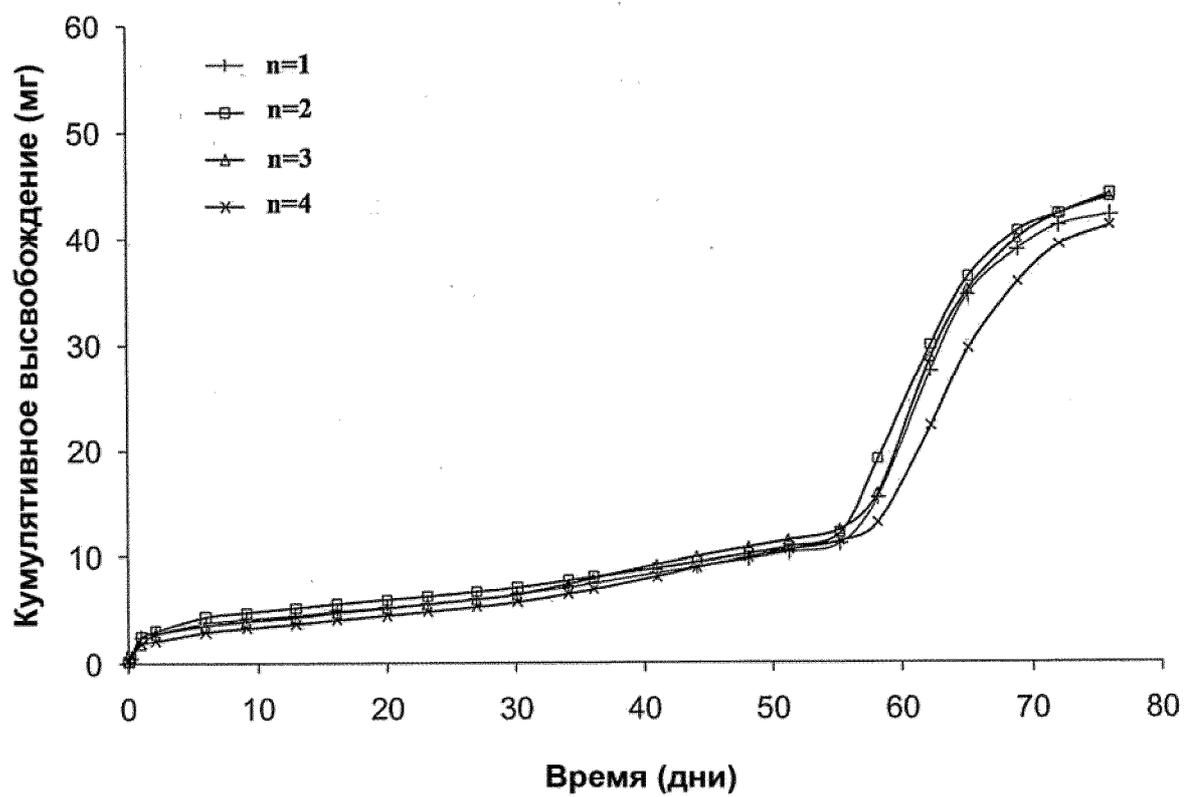
Кумулятивная скорость высвобождения рисперидона



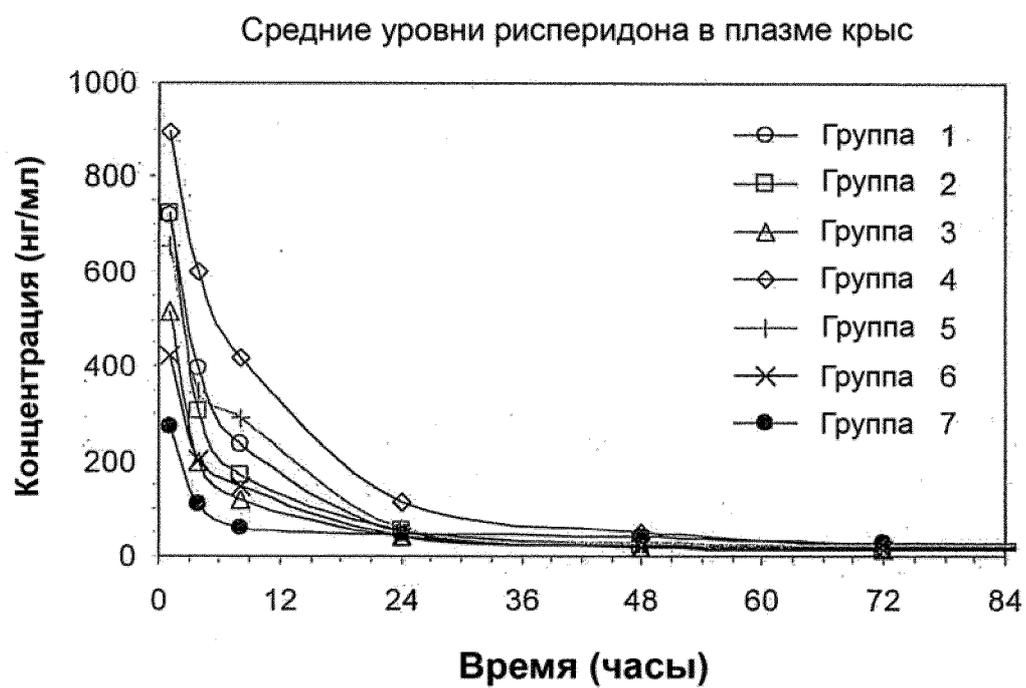
ФИГ. 16

R141

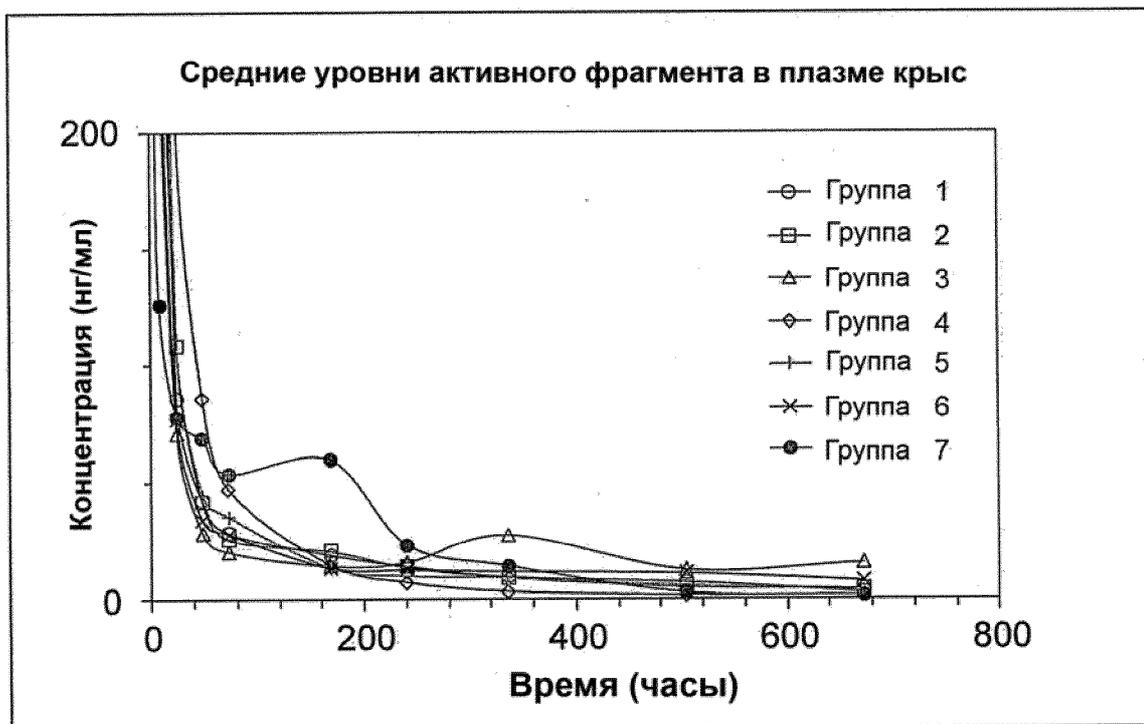
Кумулятивная скорость высвобождения рисперидона



ФИГ. 17

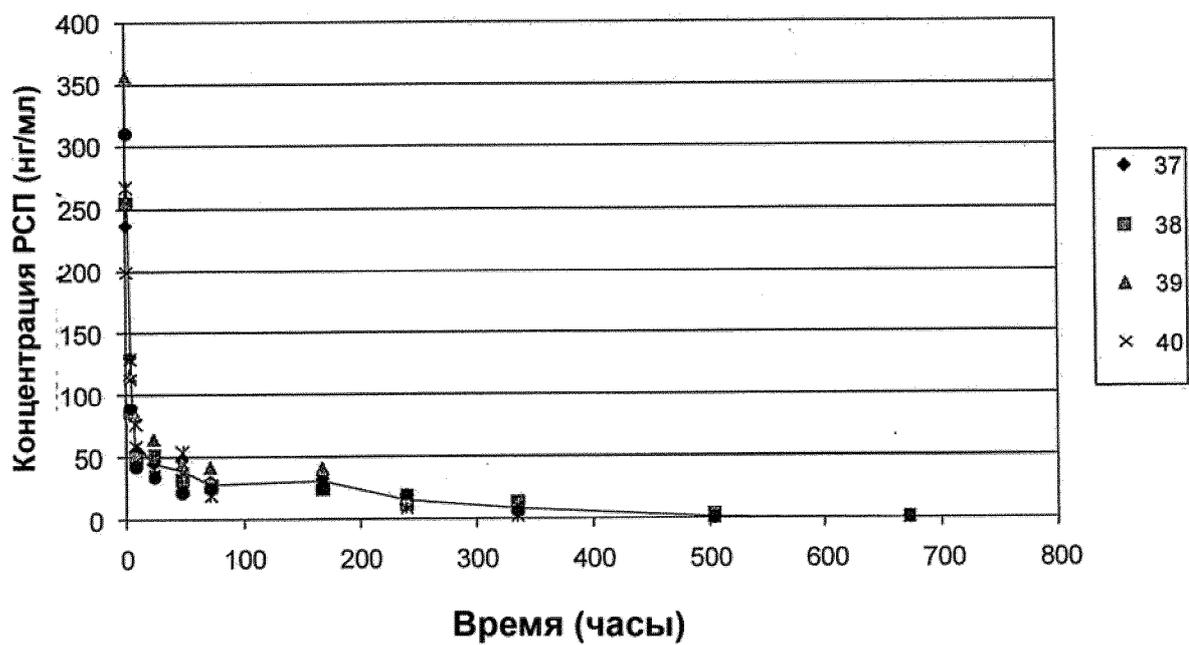


ФИГ. 18



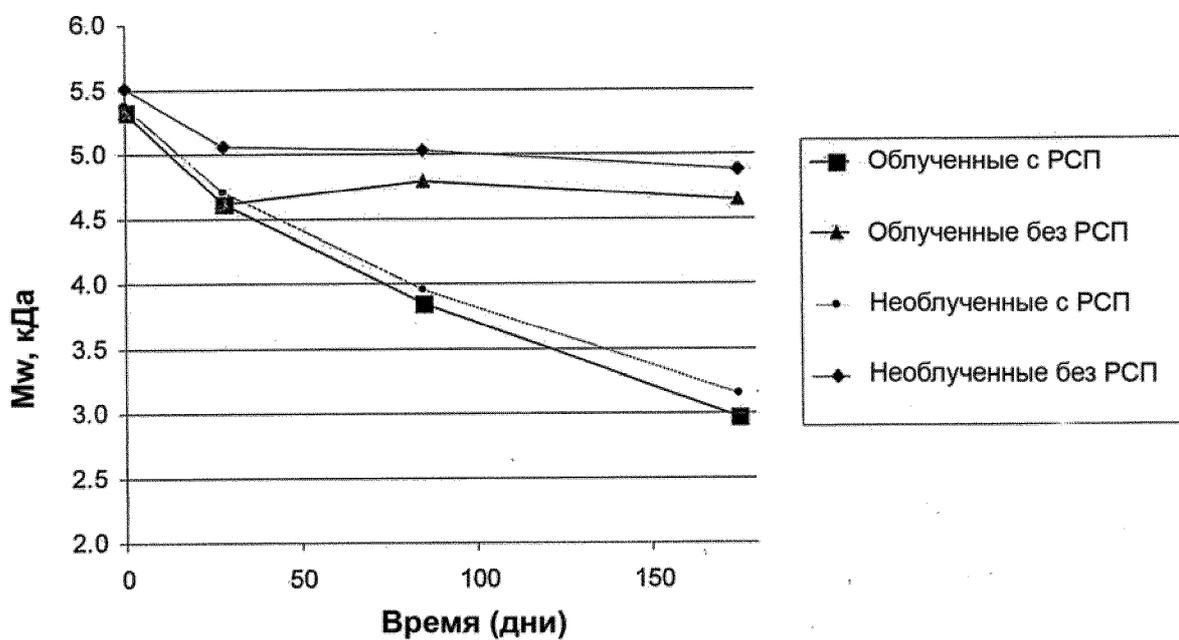
ФИГ. 19

## Исследование на крысах: Группа 7

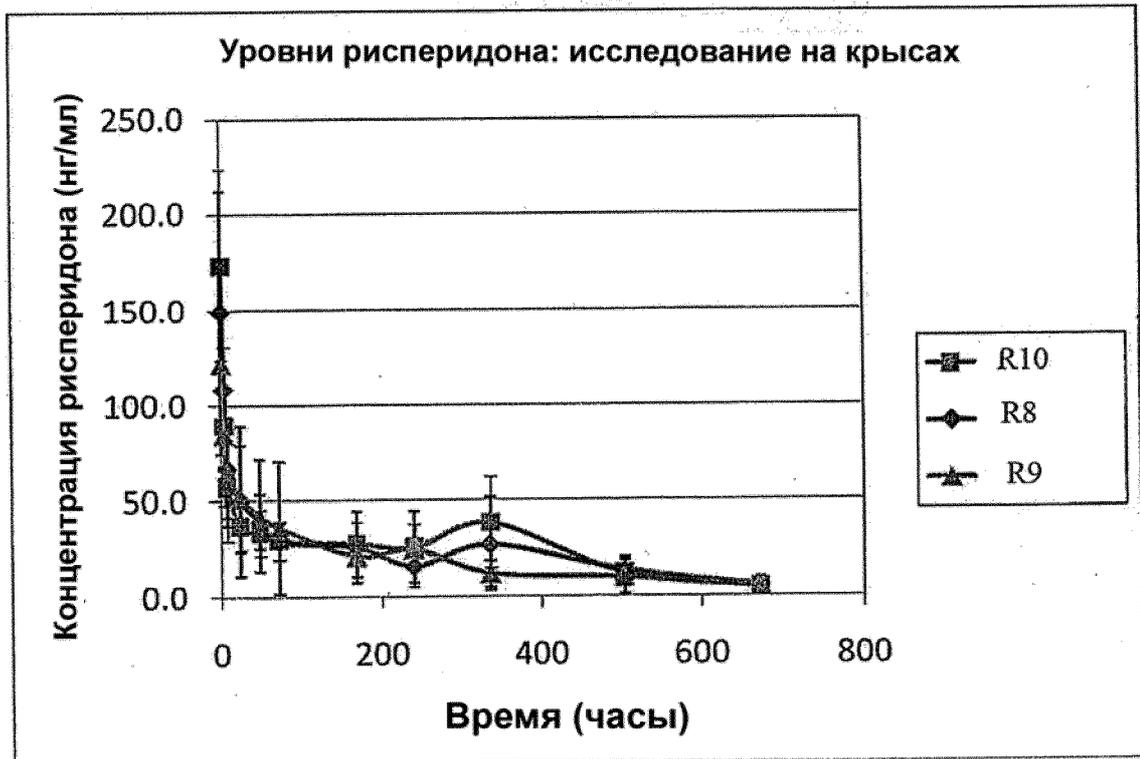


ФИГ. 20

## Исследование стерилизации для SABER PCП

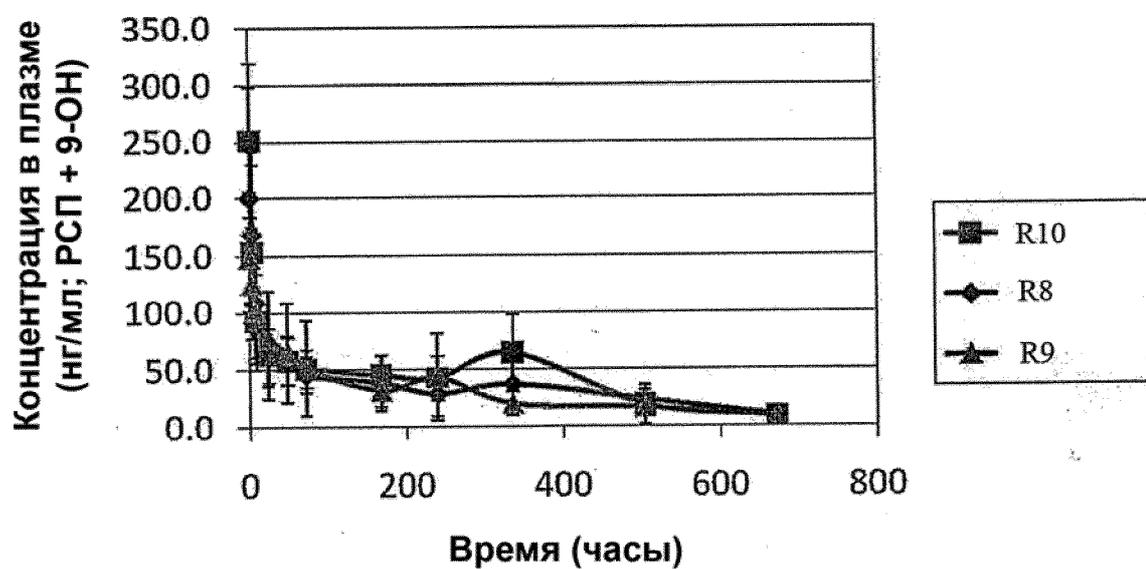


ФИГ. 21



ФИГ. 22

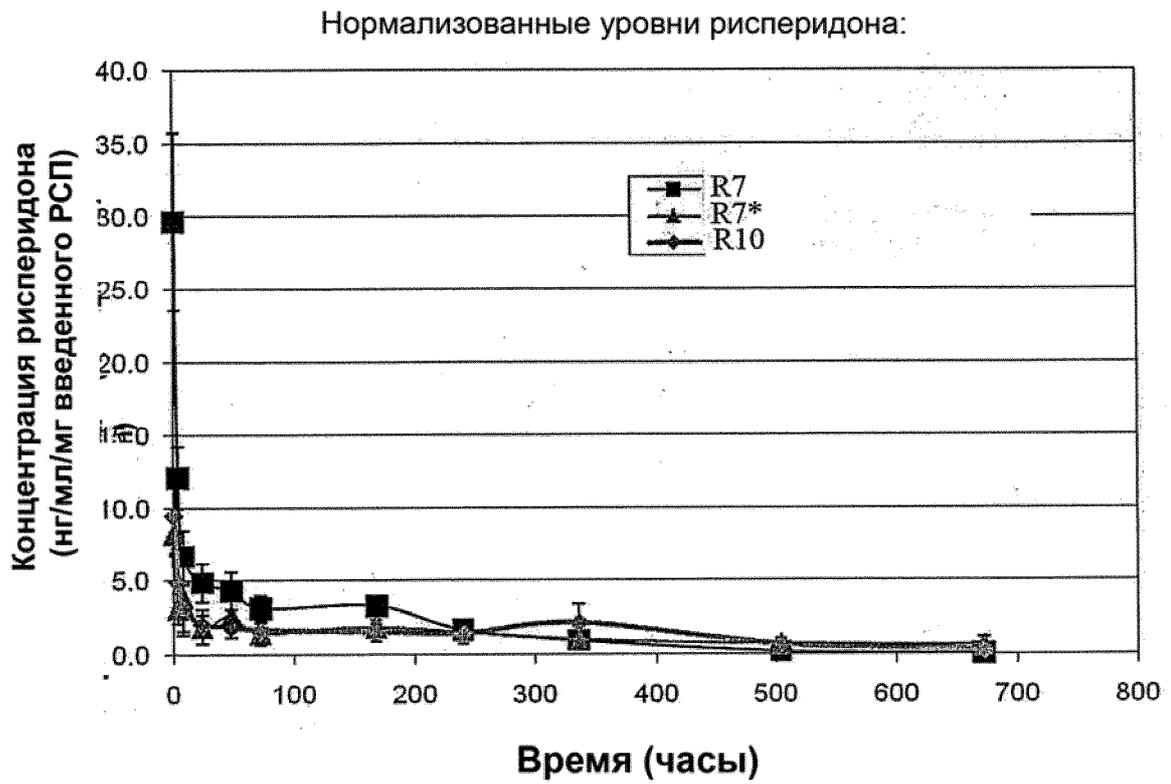
Уровни активного фрагмента (PCP + 9-OH):  
исследование на крысах



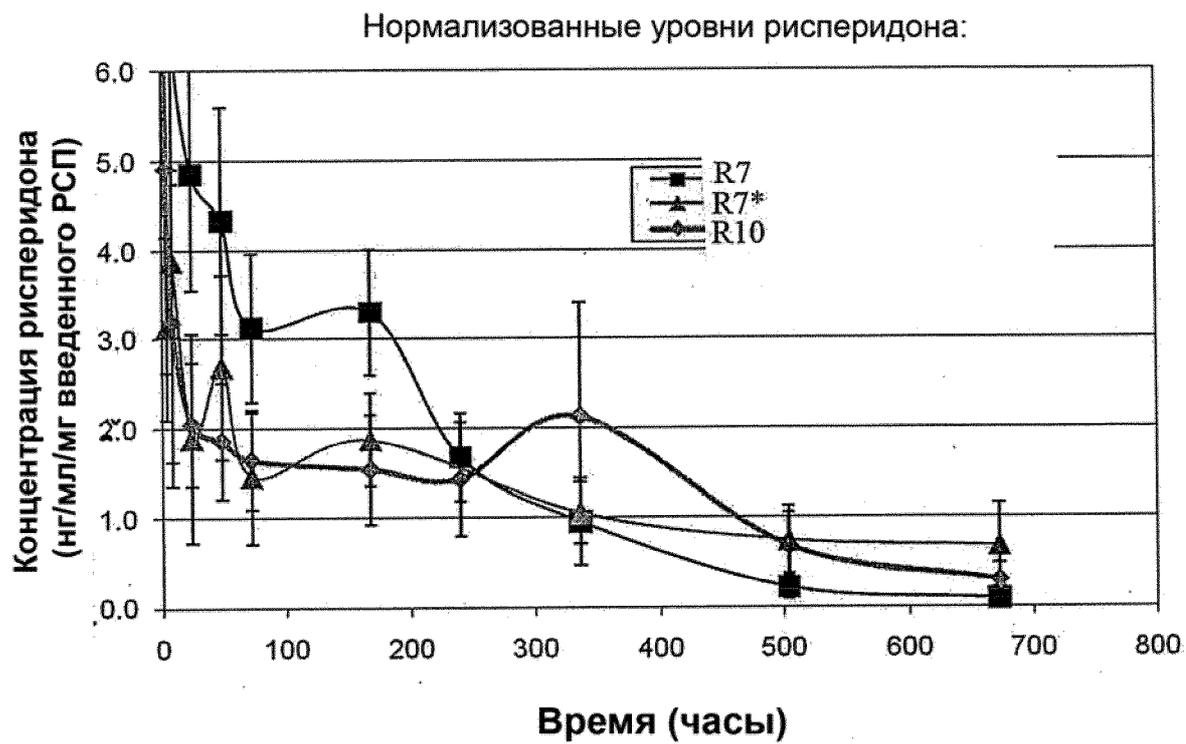
ФИГ. 23



ФИГ. 24

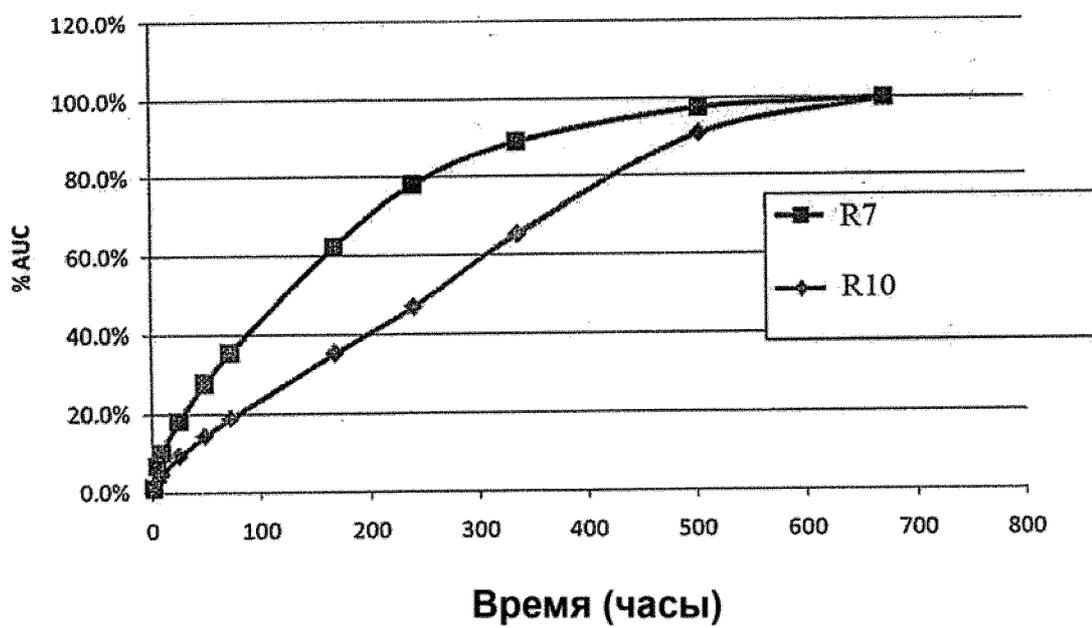


ФИГ. 25

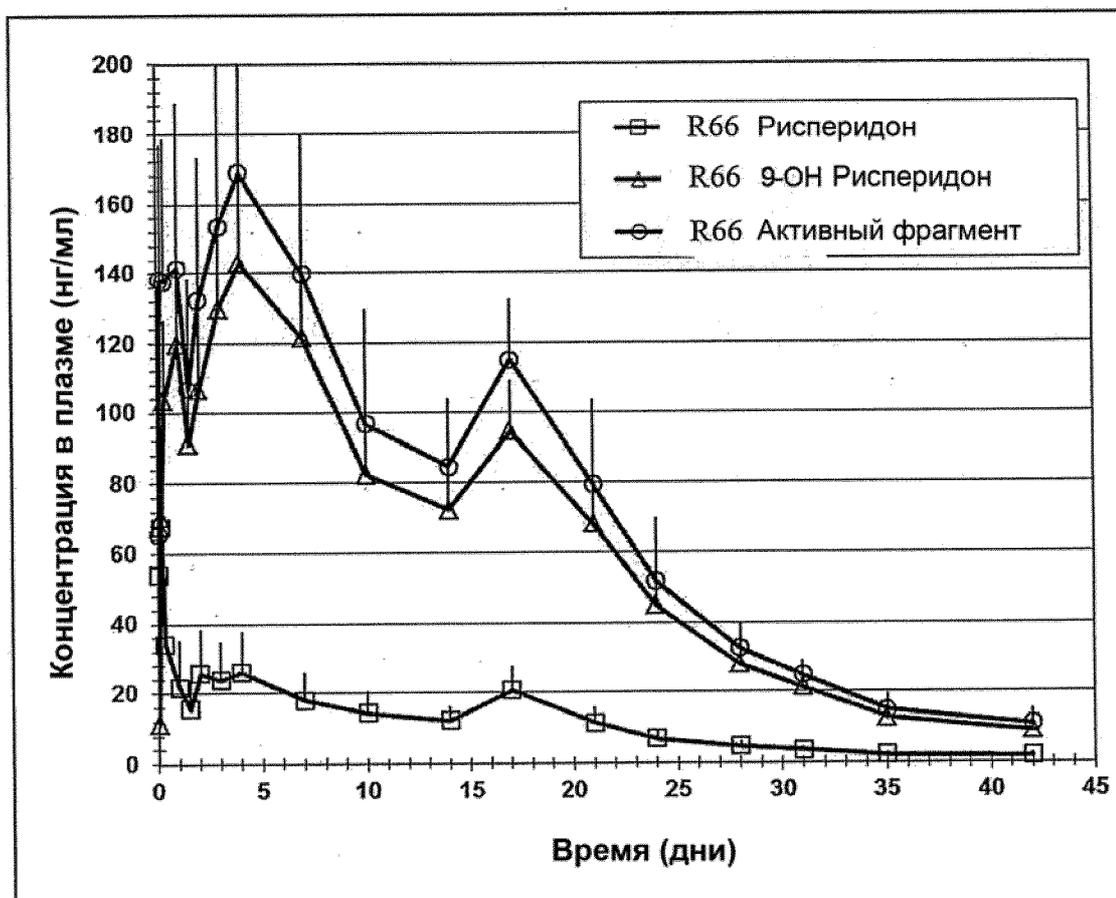


ФИГ. 26

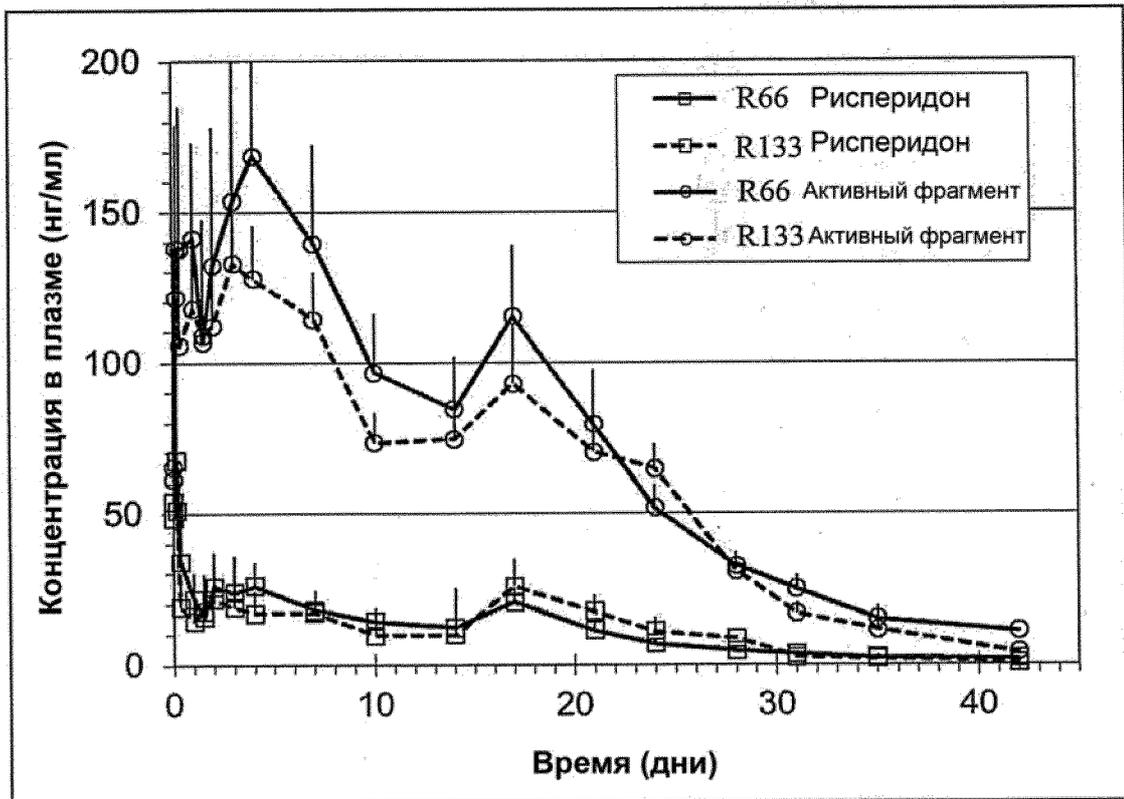
## ПМГК-ДД против ПМГК-ГД



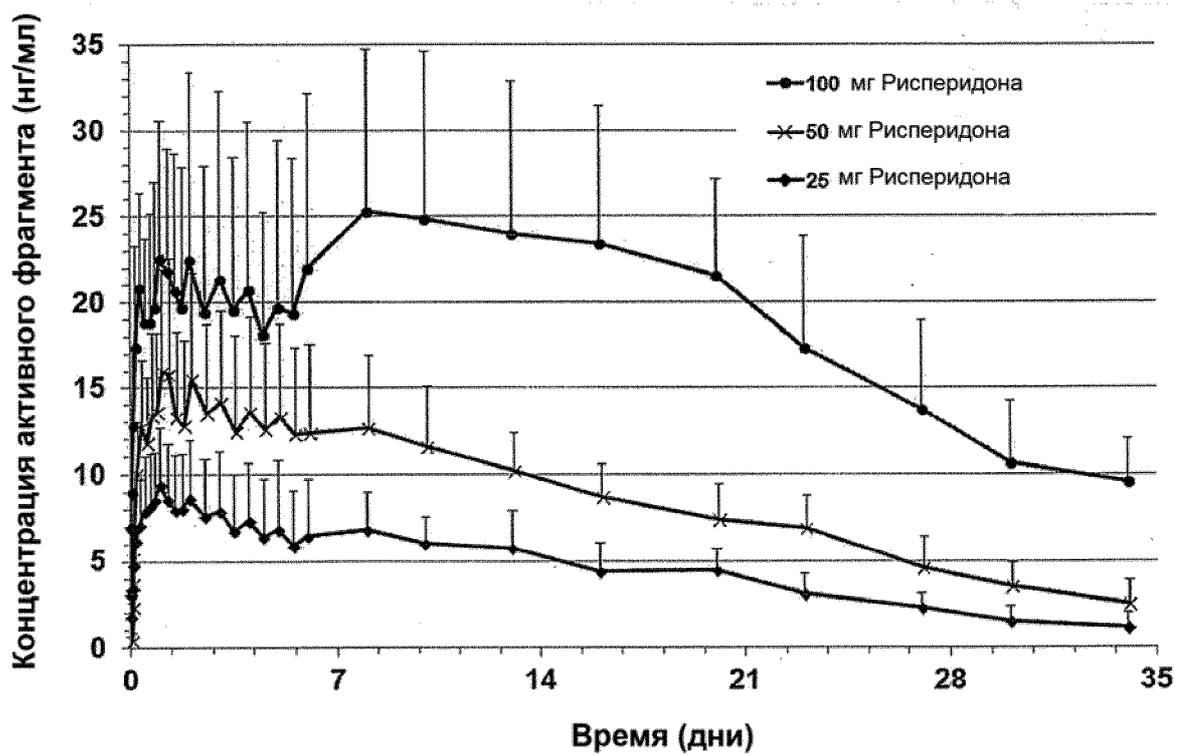
ФИГ. 27



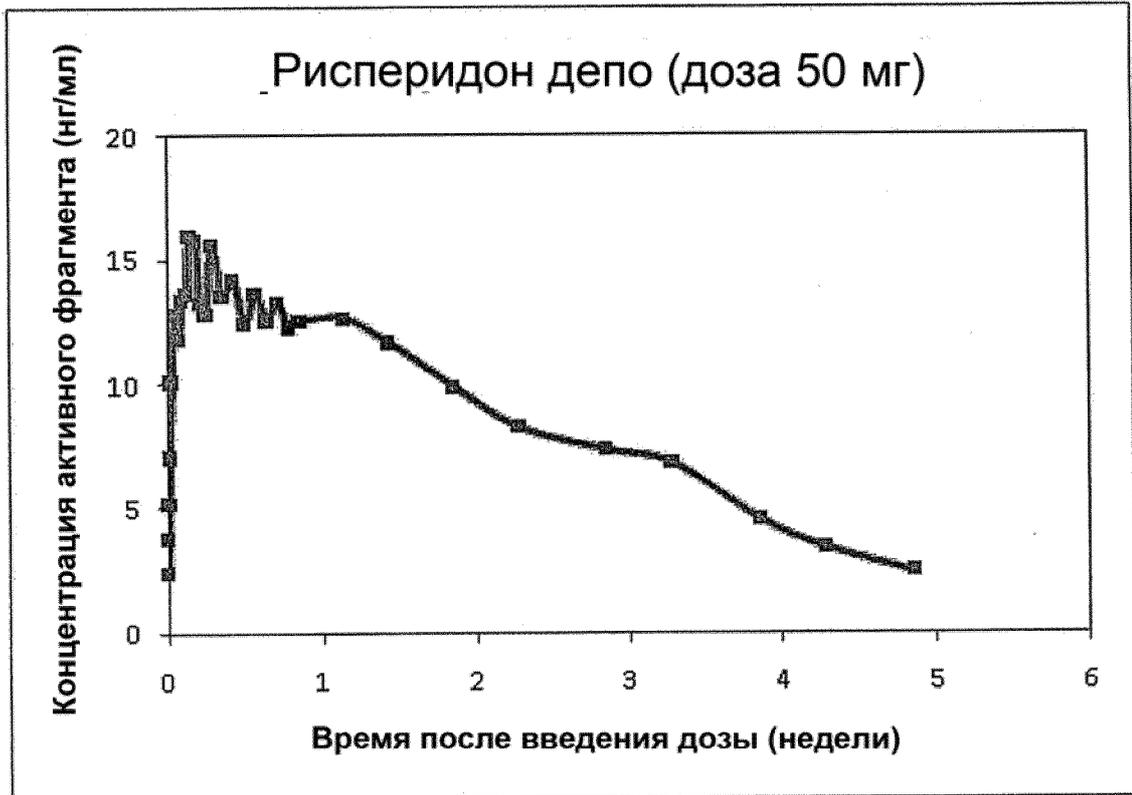
ФИГ. 28



ФИГ. 29



ФИГ. 30



ФИГ. 31

**Базовая структурная модель  
только для п/о введения**

Параметр	Финальная оценка	%SEM	Индивидуальная вариабельность	%SEM
$T_{log1}$ и $T_{log2}$ (час)	0.323	0.73	-	-
$K_{a,PO1}$ и $K_{a,PO2}$ (час <sup>-1</sup> )	2.78	17.7	0.767 (87.6% CV)	17.3
$CL/F$ (л/час) <sup>a</sup>	40.6	7.91	0.216 (46.5% CV)	11.2
$V_c$ и $V_{c_m}$ (л)	103	5.00	0.0720 (26.9% CV)	31.8
$CL_d/F$ (л/час)	41.8	9.06	-	-
$V_D/F$ и $V_{D_m}/F$ (л)	41.5	8.54	-	-
$E_n$	0.677	3.52	0.823 (логит-преобраз.)	11.9
$E_m$	0.439	2.77	0.267 (логит-преобраз.)	43.5
$CL_m/F$ (л/час)	6.38	5.42	0.0600 (20.2% CV)	14.2
$CL_{d_m}/F$ (л/час)	4.88	27.9	-	-
Остаточная вариабельность, $\sigma^2$	0.0252 (15.9% CV)	14.4		

Рisperидон :  $T_{1/2\alpha} = 0.447$ ,  $T_{1/2\beta} = 2.71$

9-ОН Рisperидон :  $T_{1/2\alpha} = 3.68$ ,  $T_{1/2\beta} = 17.9$

SEM = стандартная ошибка среднего значения

CV = коэффициент вариации

**ФИГ. 32**

### Базовая структурная модель для п/о и п/к введения

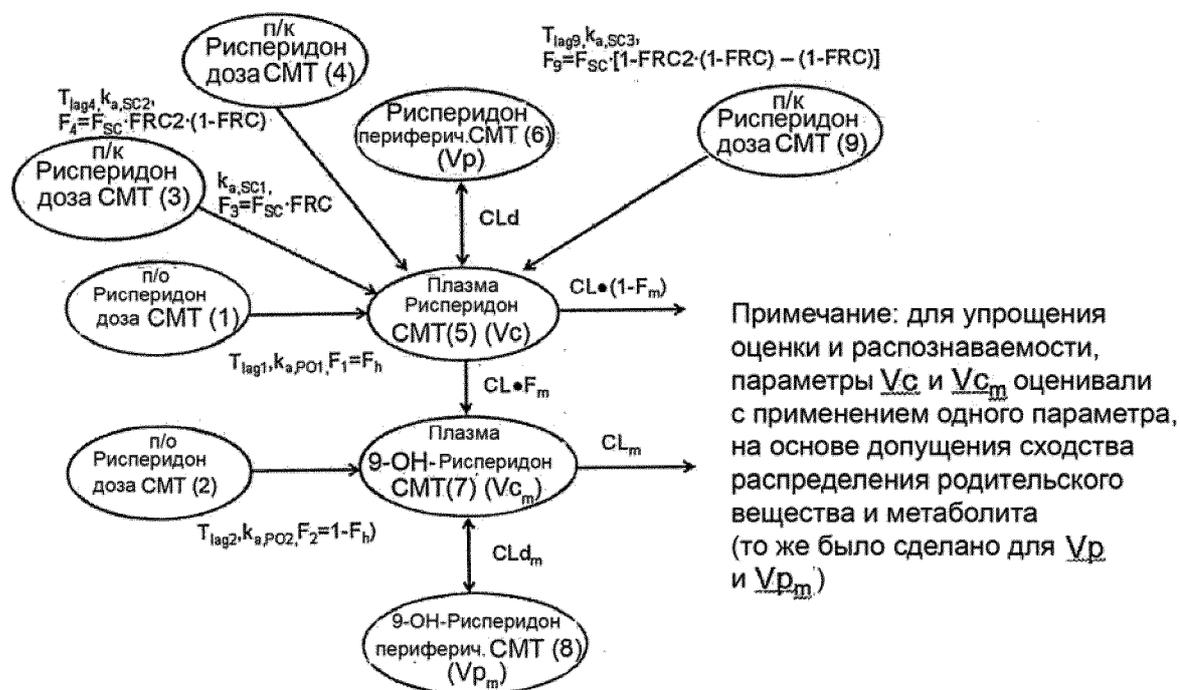
Параметр	Финальная оценка	%SEM	Индивидуальная вариабельность	%SEM**
$T_{lag1}$ и $T_{lag2}$ (час)	0.323	0.73	-	-
$K_{a,PO1}$ и $K_{a,PO2}$ (час <sup>-1</sup> )	1.95	25.9	0.686 (82.8% CV)	50.6
$CL/F$ (л/час) <sup>a</sup>	40.6	20.6	0.206 (45.4% CV)	150
$V_c$ и $V_{c_m}$ (л)	106	19.6	0.0479 (21.9% CV)	67.7
$CL_d/F$ (л/час)	38.0	65.0	-	-
$V_D/F$ и $V_{D_m}/F$ (л)	39.8	29.4	-	-
$F_h$	0.643	9.81	0.705 (логит-преобраз.)	153
$F_m$	0.446	19.4	-0.105 (логит-преобраз.)	271
$CL_m/F$ (л/час)	6.17	18.0	0.0477 (21.8% CV)	67.7
$CL_{d_m}/F$ (л/час)	4.31	68.7	-	-
$K_{a,SC1}$ (час <sup>-1</sup> )	0.256	41.4	0.229 (47.9% CV)	343
$K_{a,SC2}$ и $K_{a,SC3}$ (час <sup>-1</sup> )	0.00170	26.1	0.227 (47.6% CV)	91.2
FRC	0.0264	19.8	0.171 (логит-преобраз.)	93.6
FRC2	0.734	16.9	0.822 (логит-преобраз.)	102
$T_{lag4}$ (час)	5.38	37.7	0.146 (38.2% CV)	232
$T_{lag7}$ (час)	175	3.22	-	-
$F_{3c}$	1.95	25.9	0.0433 (20.8% CV)	197
$\sigma^2_{SSV}$ родительского вещества	0.0439 (21.0% CV)	16.8		
$\sigma^2_{SSV}$ метаболита	0.0287 (16.9% CV)	25.2		

SEM = стандартная ошибка среднего значения

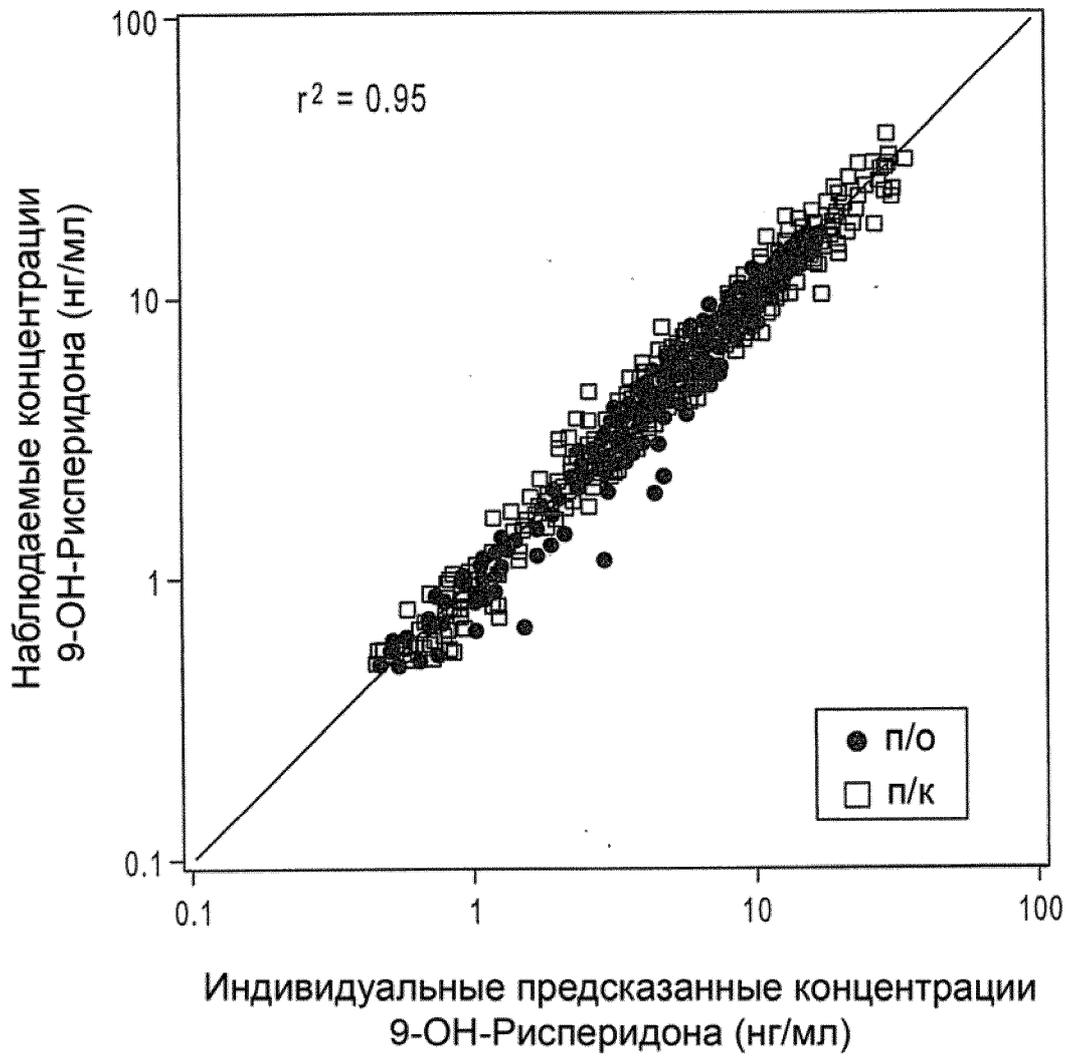
CV = коэффициент вариации

ФИГ. 33

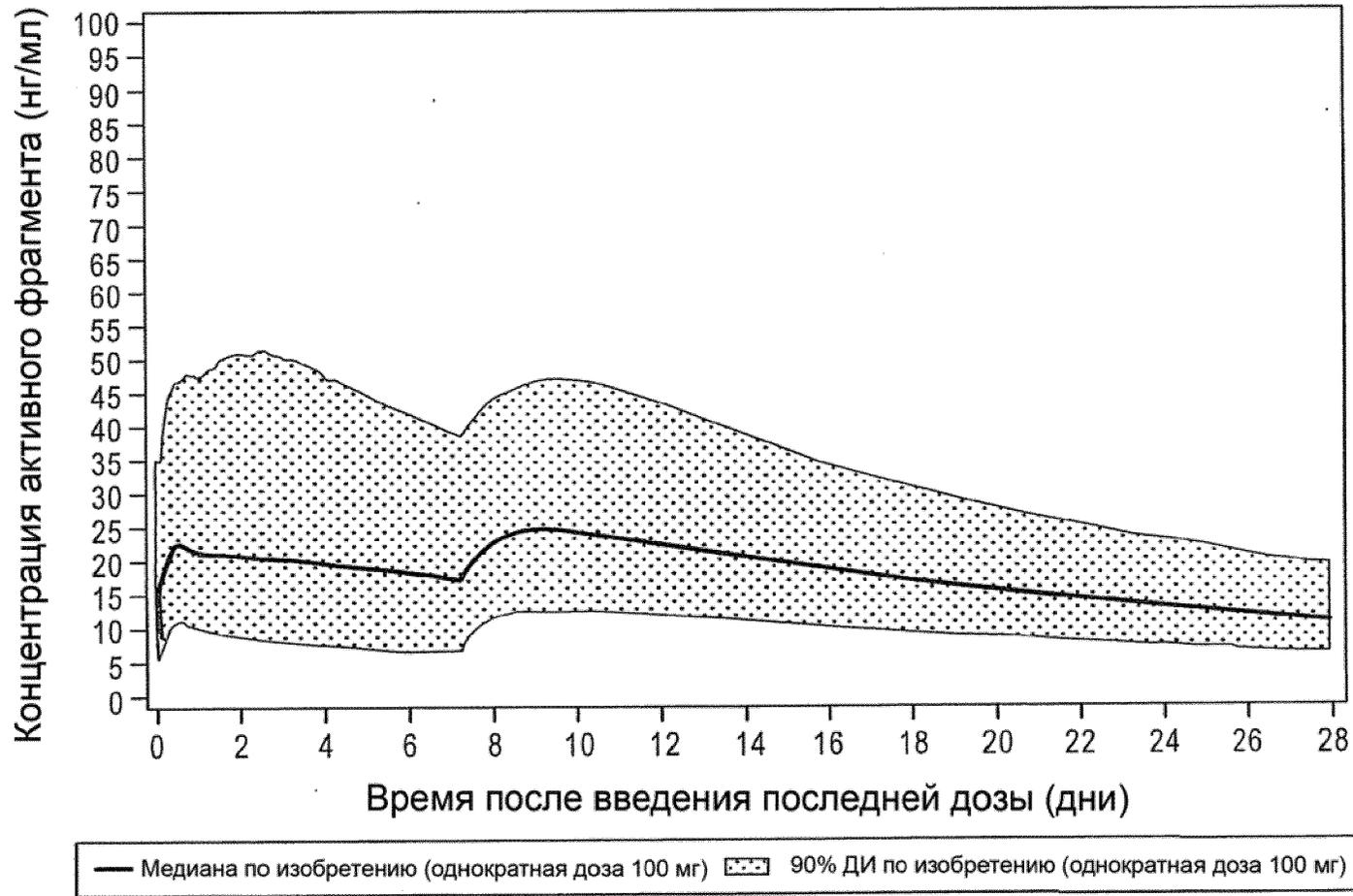
## Структурная модель популяционной ФК - данные п/о и п/к введения



ФИГ. 34

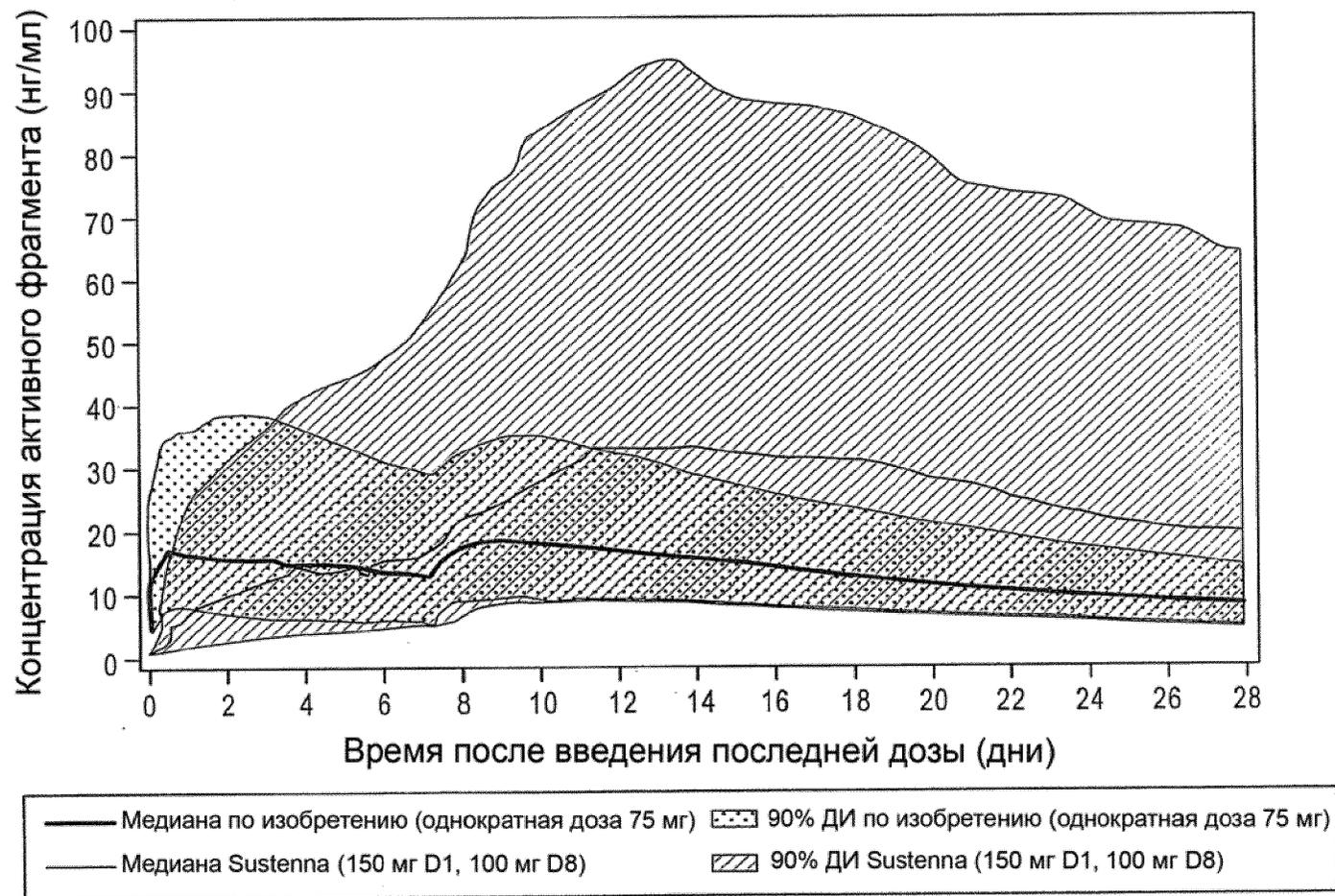


ФИГ. 35



ФИГ. 36

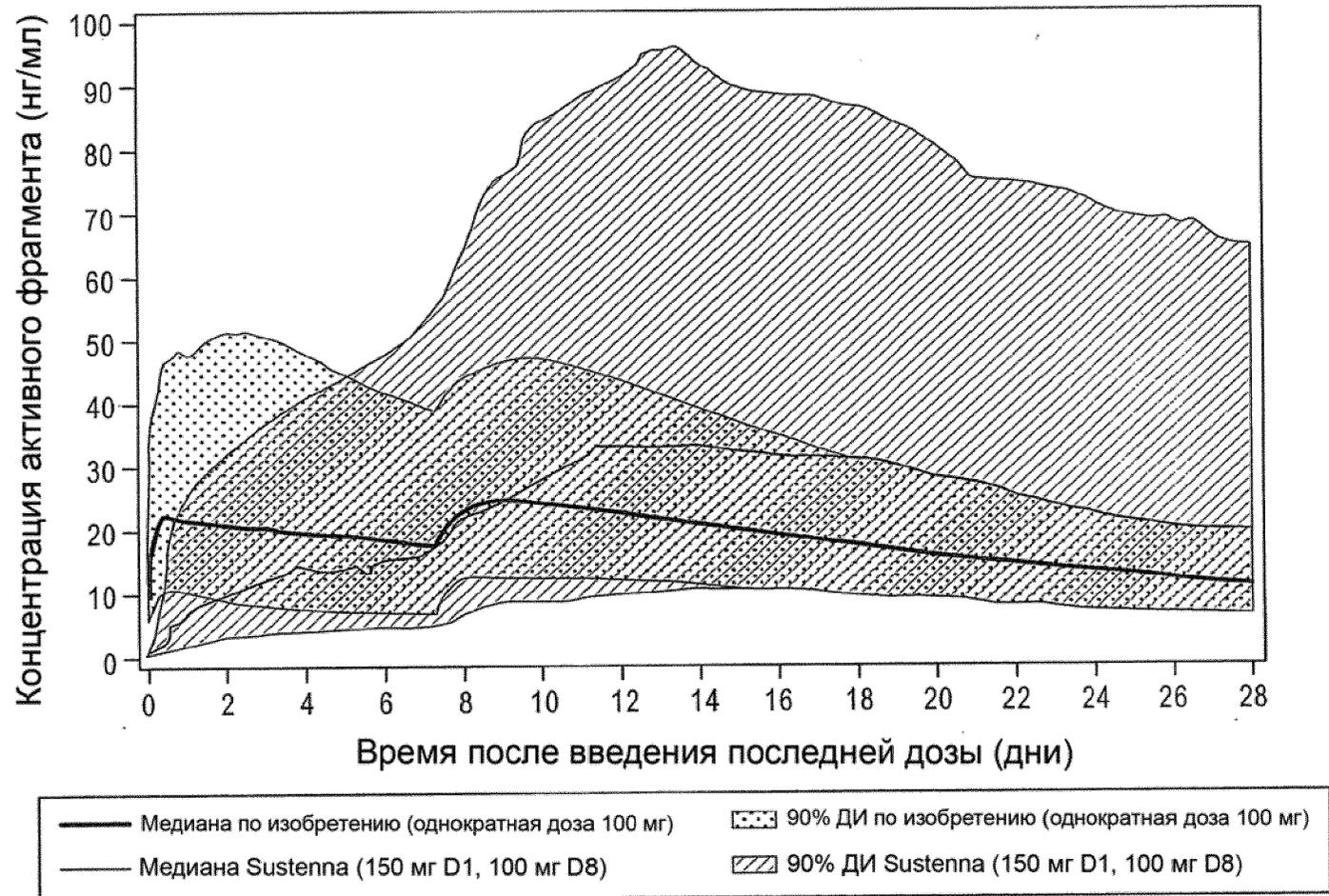
Сравнение ФК профилей по изобретению и Sustenna на протяжении первых 28 дней



36/41

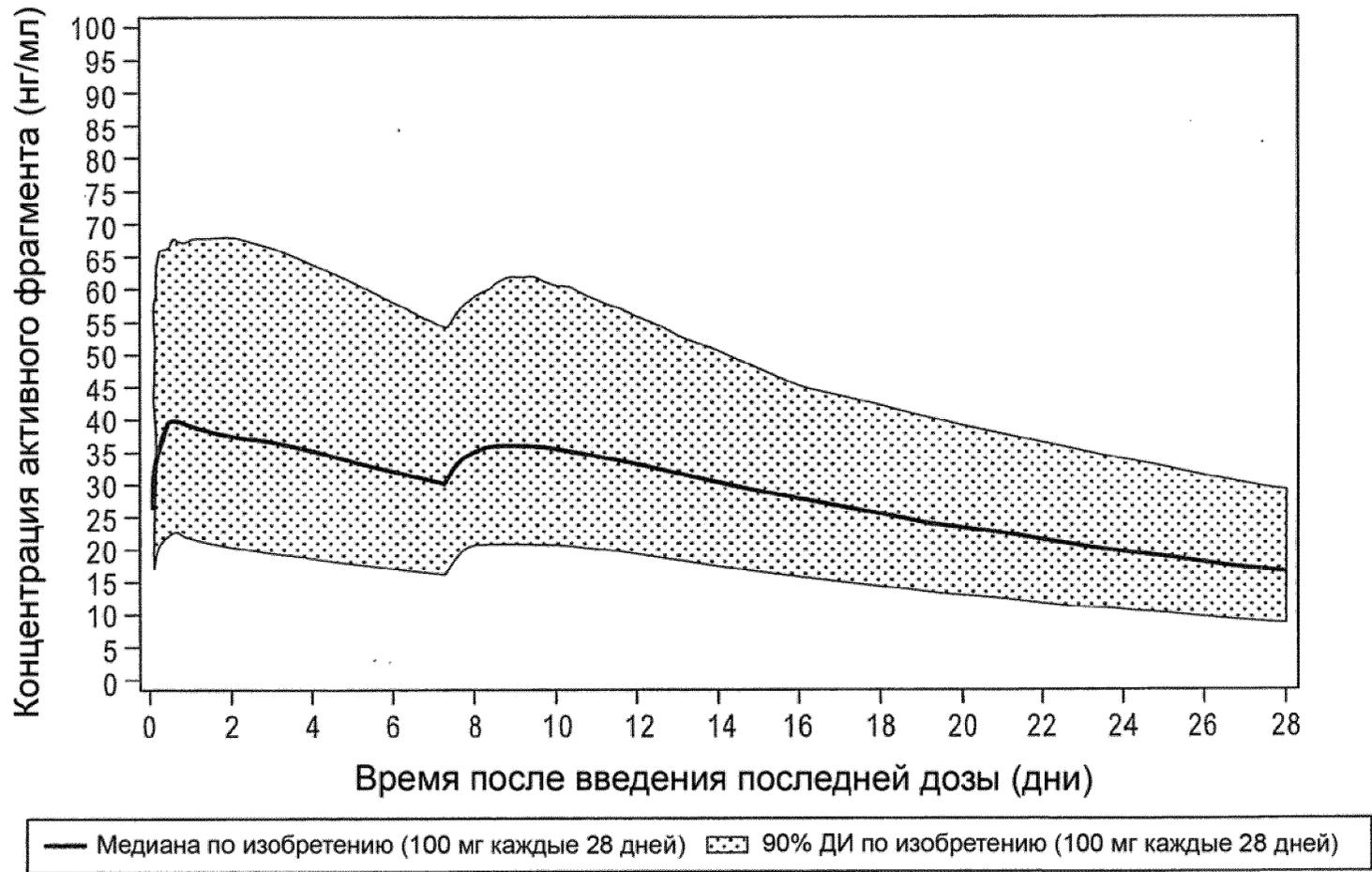
ФИГ. 37А

Сравнение ФК профилей по изобретению и Sustenna  
на протяжении первых 28 дней



37/41

ФИГ. 37В



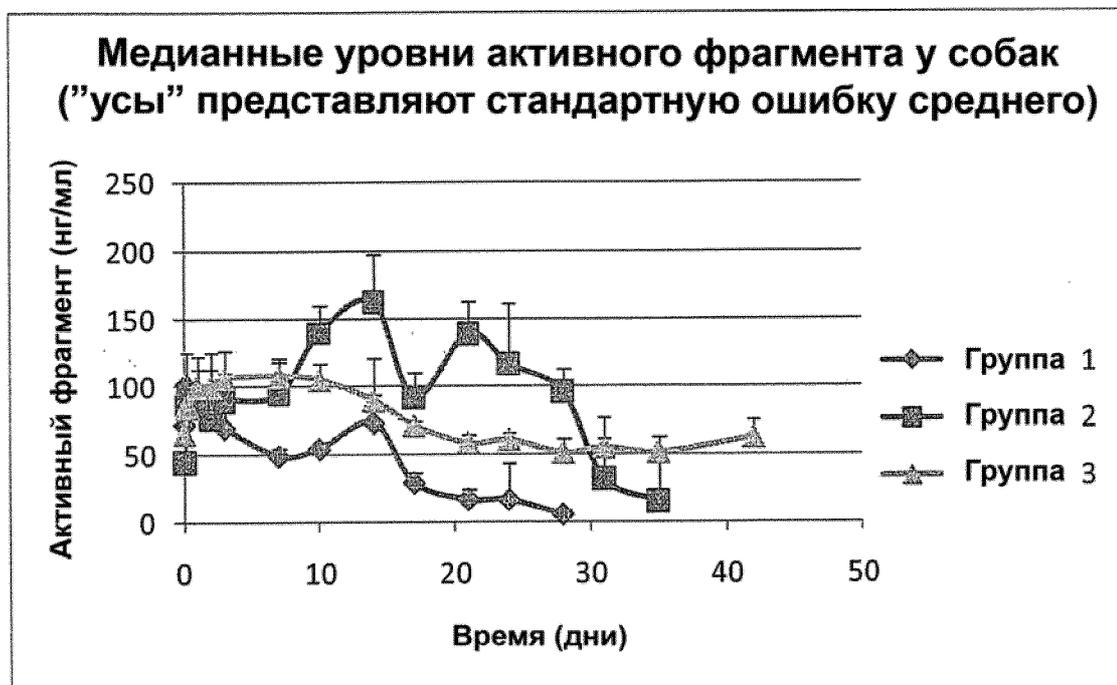
38/41

ФИГ. 38

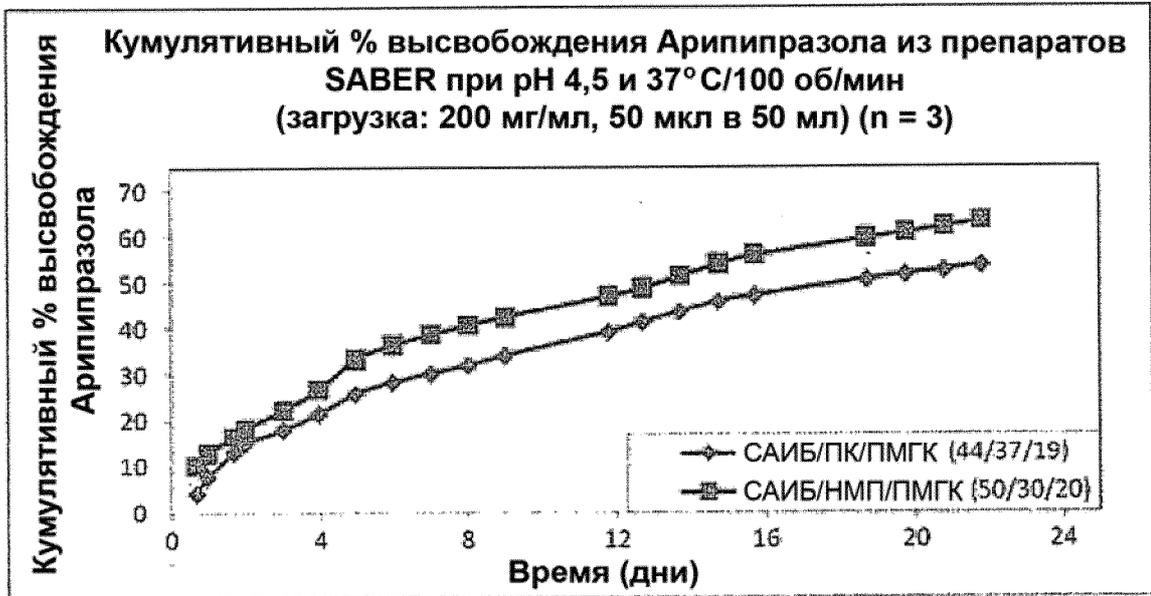


— Изобретение (100 мг каждые 28 дней)      ▨ 90% ДИ по изобретению (100 мг каждые 28 дней)  
 — Медиана Sustenna (100 мг каждые 28 дней)      ▩ 90% ДИ Sustenna (100 мг каждые 28 дней)

ФИГ. 39



ФИГ. 40



ФИГ. 41

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:  
**201991485**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**  
A61K 9/06 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**  
Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
A61K 9/00, 9/06, A61K 31/00, 31/519

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
EAPATIS, Esp@cenet, USPTO, RUPAT, PATENTSCOPE, Reaxys, Embase, PatSearch, eLIBRARY

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	EP 0669128 B1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 2000.01.05, формула.	1-13
A	US 5747058 A (SOUTHERN BIOSYSTEMS INC) 1998.05.05, формула.	1-13
A	WO 9912913 A2 (SOUTHERN BIOSYSTEMS INC) 1999.03.25, формула.	1-13
A	WO 2008143992 A2 (WRIGHT JEREMY C; THEEUWES FELIX; GIBSON JOHN W; BRANHAM KEITH E; SJOBECK STEFANIA) 2008.11.20, формула.	1-13

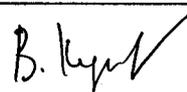
последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:  
«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **26/10/2020**

Уполномоченное лицо:  
Заместитель начальника  
отдела химии и медицины



В.Е. Куликов