

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041752**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.29

(21) Номер заявки
201890788

(22) Дата подачи заявки
2016.09.21

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) ПРЕПАРАТЫ ОЛАНЗАПИНА С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

(31) **62/221,290**

(32) **2015.09.21**

(33) **US**

(43) **2018.09.28**

(86) **PCT/US2016/052757**

(87) **WO 2017/053346 2017.03.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНТЕРНЭШНЛ ГМБХ (СН)**

(72) Изобретатель:
**Смит Марк Алан (US), Классен-Пюнт
Карин (NL)**

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

(56) US-B1-6169084

DATABASE WPI Week 201421, Thomson Scientific, London, GB; AN 2014-C14022 XP002764432, -& CN 103 417 492 A (SHANGHAI MODERN MEDICINE PREPARATION ENG), 4 December 2013 (2013-12-04), abstract

SUSAN D'SOUZA ET AL.: "IVIVC from Long Acting Olanzapine Microspheres", INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOMATERIALS, vol. 23, no. 12, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 1177-11, XP55321371, ISSN: 1687-8787, DOI:10.1023/A:1022668507748, point 2.5; figure 1

MCDONNELL DAVID P. ET AL.: "Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism", BMC PSYCHIATRY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 10, no. 1, 10 June 2010 (2010-06-10), page 45, XP021075556, ISSN: 1471-244X, DOI:10.1186/1471-244X-10-45, cited in the application, figure 1

(57) Изобретение направлено на способы лечения шизофрении или биполярного расстройства путем подкожного введения лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей оланзапин или его фармацевтически приемлемую соль. Также описываются способы подкожного введения оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли.

B1

041752

**041752
B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Эта заявка притязает на приоритет предварительной заявки на патент США с № 62/221290, поданной 21 сентября 2016 г, которая включена сюда посредством ссылки.

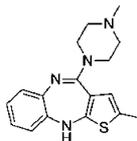
Предпосылки создания изобретения

Шизофрения представляет собой сильно истощающее психотическое расстройство, характеризующееся положительными симптомами (например, бредовыми идеями, галлюцинациями и весьма дезорганизованным или кататоническим поведением) и отрицательными симптомами (например, эмоциональным уплощением, алогией и абулией). Часто встречаются когнитивные расстройства; они включают нарушения исполнительного функционирования и внимания и проблемы с кратковременной и долговременной памятью.

Риск заболеваемости в течение всей жизни во всем мире составляет приблизительно 1% в различных географических, культурных и социально-экономических регионах. Поскольку у большинства пациентов заболевание подчиняется хроническому течению с длительным ухудшением, обычно требуется длительное лечение антипсихотическими средствами. Несоблюдения предписанной схемы терапии и высокие частоты прекращения лечения особенно проблематичны в случае пациентов с шизофренией. Преждевременное прекращение лечения антипсихотическими лекарственными средствами является распространенным явлением; в недавнем исследовании 74% пациентов прекращали свое лечение лекарственным средством в течение 18 месяцев из-за либо плохой переносимости, либо отсутствия эффективности. Даже среди тех, кто явно не прекращает лекарственную терапию, несоблюдение схем приема пероральных лекарственных средств в течение длительного времени является одной из самых важных терапевтических проблем при лечении шизофрении и родственных расстройств. В результате многие из этих пациентов не извлекают полную выгоду от антипсихотической лекарственной терапии и страдают частыми рецидивами или обострениями, которые требуют повторной госпитализации, часто при осуществлении к службам экстренной психиатрической помощи.

Биполярное расстройство характеризуется эпизодическими нарушениями настроения, энергии и активности. В соответствии с определением в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 (ICD 10) для диагностики требуются два или более эпизода значительного нарушения настроения и уровней активности пациента. Они должны включать нарушения, заключающиеся в некоторых случаях в повышении настроения и увеличении энергии и активности (гипомании или мании), а в других случаях снижении настроения и уменьшении энергии и активности (депрессии). У некоторых пациентов также проявляются смешанные эпизоды, которые одновременно включают признаки как мании, так и депрессии. Повторные эпизоды только гипомании или мании относятся к биполярным. Это расстройство иногда известно под названием биполярное аффективное расстройство или маниакальная депрессия. На сегодняшний день в США нет инъекцируемого продукта длительного действия, одобренного для этого показания, за исключением Risperdal Consta от Janssen.

Оланзапин является хорошо изученным и обычно назначаемым атипичным антипсихотическим лекарственным средством, предоставляемым в препаратах для перорального и парентерального введений.



Оланзапин

Препараты оланзапина для перорального применения и депо-препарат длительного действия для внутримышечного введения (IM) (ZYPREXA RELPREW, Eli Lilly), содержащий памоат оланзапина, одобрены в США для лечения взрослых и подростков, страдающих шизофренией. Препараты оланзапина для перорального введения также одобрены в США для лечения биполярного расстройства I. Быстродействующий препарат оланзапина для IM одобрен для лечения взрослых с острым возбуждением, связанным с шизофренией или биполярным расстройством I типа.

Хотя препараты оланзапина для перорального применения и препараты длительного действия для внутримышечного введения, по-видимому, обладают сравнимой эффективностью при лечении шизофрении, введение инъекцируемого продукта длительного действия сопровождается неблагоприятным событием, называемым "постинъекционным синдромом" или "постинъекционным синдромом в виде делирия/седации (PDSS)". В самом деле, инструкция по применению препарата ZYPREXA RELPREW включает предупреждение в черной рамке, в котором сообщается, что "Пациенты подвержены риску развития тяжелой седации (в том числе комы) и/или делирия после каждой инъекции и должны наблюдаться в течение по крайней мере 3 ч в зарегистрированном учреждении с беспрепятственным доступом к службам экстренной помощи".

Таким образом, существует потребность в инъекцируемом антипсихотическом средстве на основе оланзапина с длительным действием, которое способно увеличивать соблюдение у пациентов с шизофренией или биполярным расстройством пролонгированной доставки и которое не сопровождается побочными эффектами, известными для одобренного в настоящее время продукта.

Краткое изложение сущности настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения шизофрении или биполярного расстройства у пациента, включающим подкожное введение пациенту, с частотой не более одного раза в 21 день, фармацевтической лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей оланзапин или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические лекарственные формы с замедленным высвобождением настоящего изобретения обеспечивают терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение периода времени, составляющего по крайней мере 21 день. Кроме того, описанные способы выполняются без необходимости контролирования PDSS.

Настоящее изобретение также относится к способам введения от приблизительно 150 мг до приблизительно 900 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту. Эти способы включают подкожное введение пациенту фармацевтической лекарственной формы оланзапина с замедленным высвобождением с частотой, составляющей не более одного раза в течение 21 дня. В соответствии с этими способами отнесенный к одной инъекции риск развития PDSS, который наблюдается у пациента после введения, составляет менее 0,07%, и/или отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблюдается у пациента после введения, составляет менее 1,4%.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 - график, который демонстрирует процент оланзапина, высвобождаемый с течением времени из различных препаратов.

Фиг. 2 - график, который демонстрирует фармакокинетические профили у собак после подкожного введения препаратов оланзапина с замедленным высвобождением и внутримышечного введения памоата оланзапина.

Подробное описание настоящего изобретения

Теперь будут приведены ссылки на приводимые в качестве примеров варианты осуществления, и для их описания здесь будет использоваться специфический язык. Тем не менее, следует понимать, что при этом не предусмотрено ограничение объема настоящего изобретения. Изменения и дальнейшие модификации проиллюстрированных здесь признаков настоящего изобретения и дополнительные применения принципов изобретений, проиллюстрированных здесь, которые могут приходиться на ум специалисту, квалифицированному в соответствующей области техники и обладающему правами на это изобретение, должны рассматриваться в пределах объема настоящего изобретения.

Настоящее изобретение направлено на способы лечения шизофрении или биполярного расстройства у пациента. Эти способы включают подкожное введение пациенту с частотой, составляющей не более одного раза в 21 день, фармацевтической лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей оланзапин или фармацевтически приемлемую соль оланзапина. В соответствии с этими способами описанные лекарственные формы обеспечивают терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по крайней мере 21 дня. Кроме того, описанные способы выполняются без необходимости контролирования PDSS.

Настоящее изобретение также направлено на способы введения от приблизительно 150 до приблизительно 900 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту. В соответствии с этими способами фармацевтическая лекарственная форма оланзапина с замедленным высвобождением подкожно вводится пациенту с частотой, составляющей не более одного раза в 21 день. Кроме того, риск развития PDSS, наблюдаемого у пациента после введения, составляет менее 0,07% от всех подкожных введений, например менее 0,07% от всех осуществленных инъекций.

Используемый здесь термин "фармацевтическая лекарственная форма с замедленным высвобождением" относится к лекарственной форме, которая обеспечивает постепенное высвобождение оланзапина на протяжении периода времени, который предпочтительно составляет по крайней мере 21 день. Конкретнее, высвобождение оланзапина в кровоток пациента контролируется преимущественно ингредиентами лекарственной формы, а не какими-либо свойствами оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, хотя и не обязательно, уровни высвобождения оланзапина в течение периода времени являются относительно постоянными. "Фармацевтическая лекарственная форма с замедленным высвобождением", как здесь используется, заключается в исключении ZYPREXA RELPREW, в случае которого высвобождение оланзапина в кровоток контролируется преимущественно скоростью диссоциации оланзапина из его соли памоевой кислоты и последующим проникновением оланзапина в кровоток, а не другими ингредиентами указанной композиции.

Фармацевтические лекарственные формы настоящего изобретения должны включать лекарственные формы, которые подходят для применения для людей без чрезмерных токсических побочных эффектов. Лекарственные формы, входящие в объем настоящего изобретения, включают активный фармацевтический ингредиент или его солевую форму и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. Примеры фармацевтических лекарственных форм настоящего изобретения включают, например, микрокапсулы, нанокapsулы, микросферы, наносферы, микрочастицы, наночастицы, конъюгаты полимеров с лекарственным средством, мицеллы, липосомы, гидрогели и другие *in situ* образующие депо препараты или имплантаты. Указанные лекарственные формы могут быть приготовлены с использованием биodeградируемых полимеров или других подходящих материалов, используя из-

вестные в данной области техники способы.

Примеры биodeградируемых полимеров, подходящих для приготовления лекарственных форм настоящего изобретения, включают полилактид, полигликолид, сополимер лактида и гликолида, поли-L-молочную кислоту, поли-D-молочную кислоту, полигликолевую кислоту, сополимеры вышеуказанных соединений, поликарбоновые кислоты алифатического ряда, сополиоксалаты, поликапролактон, полидиоксанон, полиортокарбонаты, полиацетали, сополимер молочной кислоты и капролактона, полиортоэфир, сополимер гликолевой кислоты и каптолактона, полиаминокислоту, полиэфирамид, полиангидриды, полифосфазины, полиалкиленалкилат, биodeградируемый полиуретан, поливинилпирролидон, полиалкановую кислоту, полиэтиленгликоль, сополимер полиэтиленгликоля и полиортоэфира, альбумин, хитозан, казеин, воски или их смеси или сополимеры.

Примеры базовых технологий, которые могут применяться для приготовления фармацевтических лекарственных форм с замедленным высвобождением настоящего изобретения, включают те, которые связаны с Novartis (смотрите, например, WO 2010018159), Alkermes (см., например, WO 200191720), Allergan (см. например, WO 2013112434), Reckitt Benckiser (см., например, WO 2009091737), Icon Bioscience (см., например, WO 2013036309), Flamel Technologies (см., например, WO 2012080986), QLT (см., например, WO 2008153611), Rovi Pharmaceuticals (см., например, WO 2011151356), Dong-A (см., например, WO 2008130158), Durect (см., например, WO 2004052336), NuPathe (см., например, WO 2005070332), Ascendis Pharma (см., например, WO 2011042453), Endo (см., например, WO 2013063125), Delpor (см., например, WO 2010105093), PolyActiva (см., например, WO 2010040188), Flexion Therapeutics (см., например, WO 2012019009), pSivida (см., например, WO 2005002625), Camurus (см., например, WO 2005117830), Bind Therapeutics (см., например, WO 2010075072), Zogenix (см., например, WO 2007041410), Ingell (WO 2011083086), Foresee Pharmaceuticals (см., например, WO 2008008363), Medincell (см., например, WO 2012090070) Mapi Pharma (см., например, WO 2011080733), DelSiTech (см., например, WO 008104635), OctoPlus (см., например, WO 2005087201), Nanomi (см., например, WO 2005115599), Perptron (см., например, WO 2008117927), GP Pharm (см., например, WO 2009068708), Pharmathen (см., например, WO 2014202214), Titan Pharmaceuticals (см., например, WO 2007139744), Tolmar (см., например, WO 2009148580), Heron Therapeutics (см., например, US 2014323517) и Intarcia Therapeutics (см., например, WO 2005048952). Описания каждой из этих опубликованных международных заявок на патенты включены сюда посредством ссылки во всей их полноте. Способы составления активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли в лекарственную форму, подходящую для применения в рассматриваемых в данный момент способах, также описаны, например, в Hu et al., IJPSR, 2012; vol. 3(9): 2888-2896; Hoffman, Adv. Drug. Del. Rev. 54 (2002) 3-12; Al-Tahami et al., Recent Patents on Drug Del. & Formulation 2007, 1 65-71; Pattni et al., Chem. Rev. 2015 May 26 и Wright and Burgess (ed.) Long Acting Injections and Implants (2012), описания которых включены сюда посредством ссылки во всей их полноте.

Термин "контролирование постинъекционного синдрома в виде делирия/седации" должен охватывать наблюдение за пациентом в зарегистрированном медицинском учреждении с беспрепятственным доступом к службам экстренной помощи, причем медицинский работник должен постоянно наблюдать за пациентом в указанном медицинском учреждении в течение по крайней мере 3 ч в отношении симптомов, соответствующих индуцируемому оланзапином PDSS.

Используемый здесь термин "постинъекционный синдром в виде делирия/седации" или "PDSS", как подразумевается, определяется как те симптомы или сочетание симптомов и обстоятельств, которые определены в Detke, HC et al., BMC Psychiatry 2010, 10:43, который включен сюда посредством ссылки, или как любой врач, являющийся специалистом в данной области техники, понимает этот термин. Например, симптомы, связанные с делирием, включают дезориентацию, спутанность сознания, атаксию и дизартрию. Связанные с седацией симптомы включают, например, сонливость, седацию или другое изменение уровня сознания.

Термин "пациент" означает являющегося человеком субъекта, у которого ранее была диагностирована шизофрения и/или биполярное расстройство. В одном варианте осуществления этот термин применяется к являющемуся человеком субъекту, который не является подвергнутым лечению по поводу каждого из указанных состояний. В другом варианте осуществления этот термин применяется к являющемуся человеком субъекту, который ранее подвергался лечению от шизофрении или биполярного расстройства, но в настоящее время не получает фармацевтического лечения от любого из них. В еще одном варианте осуществления этот термин применяется к являющемуся человеком субъекту, который получает сопутствующую фармацевтическую терапию для шизофрении и/или биполярного расстройства.

Оланзапин, используемый в способах настоящего изобретения, может присутствовать в лекарственных формах либо в виде оланзапина, либо в виде фармацевтически приемлемой соли оланзапина. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соль винной кислоты, такую как соль (D) (-) винной кислоты или (L)(+)винной кислоты, соль соляной кислоты, соль лимонной кислоты, соль яблочной кислоты, в частности соль D-яблочной кислоты, соль фумаровой кислоты, соль янтарной кислоты, соль бензойной кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль памоевой кислоты, соль муравьиной кислоты, соль малоновой кислоты, соль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты, соль салициловой кисло-

ты, циклогексансульфамат, соль молочной кислоты, соль миндальной кислоты, в частности, соль (R)(-) миндальной кислоты, соль глутаровой кислоты, соль адипиновой кислоты, скварат (соль квадратной кислоты), соль ванилиновой кислоты, соль щавелевоуксусной кислоты, соль аскорбиновой кислоты, в частности, соль (L)-аскорбиновой кислоты и соль серной кислоты.

Используемый здесь термин "подкожно вводимый" относится к введению в слой кожи, который находится непосредственно под дермой и эпидермисом. Термин, в частности, исключает внутримышечные и внутривенные способы введения. Предпочтительные способы подкожного введения включают подкожные инъекции и имплантаты.

Используемый здесь термин "терапевтически эффективная доза" относится к количеству оланзапина, которое является достаточным для облегчения положительных и/или отрицательных симптомов шизофрении и/или биполярного расстройства у пациента.

Лекарственные формы настоящего изобретения содержат от приблизительно 150 до приблизительно 900 мг оланзапина или количество фармацевтически приемлемой соли оланзапина, которое эквивалентно от приблизительно 150 до приблизительно 900 мг оланзапина. Как здесь используется, ссылка на определенное количество или диапазон количеств "оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли" означает, что количество любой фармацевтически приемлемой соли оланзапина эквивалентно указанному количеству или диапазону количеств оланзапина.

В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы настоящего изобретения содержат от приблизительно 300 до приблизительно 600 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, лекарственные формы настоящего изобретения могут содержать приблизительно 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или приблизительно 600 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительные лекарственные формы настоящего изобретения будут включать приблизительно 300 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли. Другие предпочтительные лекарственные формы настоящего изобретения будут включать приблизительно 405 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли. Однако другие предпочтительные лекарственные формы настоящего изобретения будут включать приблизительно 600 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли.

Лекарственные формы настоящего изобретения будут обеспечивать терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по крайней мере 21 дня. В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы обеспечивают терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по крайней мере приблизительно 30, 45, 60 или 90 дней.

В соответствии с описанными способами лекарственную форму можно вводить с частотой не более одного раза в месяц (т.е. не более одного раза в приблизительно 30 дней). Альтернативно, лекарственную форму можно вводить с частотой не более одного раза в приблизительно два месяца (т.е. не более одного раза в приблизительно 60 дней). В других способах лекарственную форму можно вводить с частотой один раз в три месяца (т.е. не более одного раза в приблизительно 90 дней).

В предпочтительных вариантах осуществления лекарственные формы настоящего изобретения могут вводиться в виде терапевтически эффективного лекарственного средства без необходимости в начальном периоде титрования более высоких или более частых, "стартовых" доз и/или без необходимости дополнительного страхования с помощью препарата оланзапина для перорального применения во время этой начальной стадии терапии.

Способы настоящего изобретения приводят к меньшему риску развития индуцируемого оланзапином PDSS, отнесенному к одному пациенту, чем таковой, наблюдаемый в случае ZYPREXA RELPREW. Используемый здесь термин "отнесенный к одному пациенту риск развития индуцируемого оланзапином PDSS" означает риск развития индуцируемого оланзапином PDSS, с которым, вероятно, столкнется пациент, подвергающийся лечению в соответствии со способами настоящего изобретения, независимо от числа лечений. Например, использование способов и/или лекарственных форм настоящего изобретения приводит к отнесенному к одному пациенту риску развития индуцируемого оланзапином PDSS, составляющему менее 1,4%. В предпочтительных вариантах осуществления риск развития индуцируемого оланзапином PDSS, возникающий исходя из одного пациента, используя способы и/или лекарственные формы настоящего изобретения, составляет менее 1%, менее 0,75%, менее 0,5%, менее 0,25%, менее 0,1 или менее 0,05%. В некоторых вариантах осуществления отнесенный к одному пациенту риск развития индуцируемого оланзапином PDSS, возникающий у пациента, используя способы и/или лекарственные формы настоящего изобретения, настолько мал, что является неопределяемым, т.е. по существу риск=0%. В данной области техники известны статистические методы определения риска развития индуцируемого оланзапином PDSS, возникающего исходя из одного пациента.

Способы настоящего изобретения приводят к меньшему риску развития индуцируемого оланзапином PDSS, отнесенному к одному введению, например, одной инъекции, чем риск, наблюдаемый после введения ZYPREXA RELPREW. Используемый здесь термин "отнесенный к одной инъекции риск развития индуцируемого оланзапином PDSS" означает риск развития индуцируемого оланзапином PDSS, с которым, вероятно, столкнется пациент, подвергающийся лечению в соответствии со способами настоящего изобретения, в результате одной инъекцией. Использование способов и/или лекарственных форм

настоящего изобретения приводит к отнесенному к одной инъекции риску развития индуцируемого оланзапином PDSS, составляющему менее 0,07% от всех подкожных введений, например менее 0,07% от всех осуществленных инъекций. В предпочтительных вариантах осуществления отнесенный к одной инъекции риск развития индуцируемого оланзапином PDSS, возникающий у пациента, используя способы и/или лекарственные формы настоящего изобретения, составляет менее 0,01%, менее 0,005%, менее 0,001 или менее 0,0005%. В некоторых вариантах осуществления отнесенный к одной инъекции риск развития индуцируемого оланзапином PDSS, возникающий у пациента, используя способы и/или лекарственные формы настоящего изобретения, настолько мал, что является неопределяемым, т.е. по существу риск для пациента=0%. В данной области техники известны статистические методы определения отнесенного к одной инъекции риска индуцируемого оланзапином PDSS, возникающего у пациента.

В предшествующих сообщениях упоминалось, что скорость растворения памоата оланзапина значительно больше в плазме, чем в водных растворах, таких как фосфатный буфер (например, см. McDonnell et al., "Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism" BMC Psychiatry (2010); v. 10: 45, включенный сюда посредством ссылки во всей своей полноте). Было высказано предположение, что эта увеличенная скорость растворения соли памоатной кислоты может иметь отношение к механизмам, которые лежат в основе возникновения PDSS, которые возникли после внутримышечного введения ZYPREXA RELPREW (id). Эпизоды PDSS были сопоставлены с концентрациями оланзапина в плазме, составляющими от приблизительно 100 до приблизительно 700 нг/мл, после введения (id.). Строили предположение, что PDSS может возникнуть, когда часть внутримышечно вводимой дозы памоата оланзапина случайно попадает в кровоток в результате повреждения кровеносного сосуда во время процесса инъекции (id). Непонятно, каким образом можно предсказуемо избежать такого случайного попадания в кровоток при внутримышечном введении (id).

Однако в вводимых подкожно лекарственных формах настоящего изобретения высвобождение оланзапина в кровоток пациента контролируется, чтобы предсказуемо избежать быстрого увеличения концентрации оланзапина в плазме. Этот контроль преимущественно достигается за счет ингредиентов лекарственной формы, а не каких-либо свойств конкретной соли оланзапина. Таким образом, описанные лекарственные формы исключают риск увеличенной скорости растворения в плазме, что обеспечивает снижение риска для проявления у пациента PDSS.

Профили замедленного высвобождения лекарственных форм настоящего изобретения достигаются за счет постепенного высвобождения оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли из лекарственной формы в кровоток пациента на протяжении периода времени, который составляет по крайней мере приблизительно 21 день. Предпочтительно из лекарственных форм настоящего изобретения высвобождается менее приблизительно 40 вес.% оланзапина, в расчете на вес введенного оланзапина, в плазму человека в течение одного часа. Например, из лекарственных форм настоящего изобретения высвобождается менее приблизительно 40, 30, 20, 10, 5, 3 или 1 вес.% оланзапина, в расчете на вес введенного оланзапина, в плазму человека в течение одного часа. Способы определения количества оланзапина, высвобождаемого в плазму человека, известны в данной области техники.

В предпочтительных вариантах осуществления способы настоящего изобретения не создают концентрацию оланзапина или его фармацевтически приемлемой солевой формы в плазме, превышающую 50 нг/мл в какой-либо момент времени в пределах 72 ч после введения. В других вариантах осуществления способы настоящего изобретения не создают концентрацию оланзапина или его фармацевтически приемлемой солевой формы в плазме, превышающую 25 нг/мл в какой-либо момент времени в пределах 72 ч после введения.

Следующие примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения без его ограничения:

Примеры

Пример 1.

Препараты настоящего изобретения могут быть приготовлены в соответствии со способами, известными в данной области техники. Например, препараты настоящего изобретения могут быть получены в соответствии со следующими этапами:

Этап 1: Приготовление исходных растворов для этапа образования микрочастиц и последующей обработки

Для приготовления 1 л раствора поверхностно-активного вещества рассчитанное количество поверхностно-активного вещества отвешивают с помощью точных весов в сосуд, содержащий магнитную мешалку. Впоследствии добавляют сверхчистую воду, чтобы полученный объем был немного меньше 1 л. Поверхностно-активное вещество растворяют при перемешивании с помощью магнитной мешалки при соответствующей температуре. Наконец, добавляют сверхчистую воду, чтобы достигался объем, равный точно 1 л.

Оланзапин отвешивают с помощью аналитических весов во второй сосуд, содержащий магнитную мешалку. Соответствующий объем растворителя добавляют с помощью стеклянной пипетки. Фактическую массу растворителя определяют дифференциальным методом взвешивания.

Полимер отвешивают с помощью точных весов в третий стеклянный сосуд, содержащий магнит-

ную мешалку. Соответствующий объем органического растворителя добавляют с помощью стеклянной пипетки. Фактическую массу органического растворителя, добавляемого к полимеру, определяют дифференциальным методом взвешивания. Полимер растворяют при комнатной температуре при перемешивании с помощью магнитной мешалки.

Этап 2: Образование микрочастиц

Предварительно приготовленный раствор полимера и раствор (или порошок) API (активного фармакологического ингредиента) последовательно отвешивают в изготовленный на заказ производственный сосуд и диспергируют с помощью механической мешалки. Через некоторое время раствор поверхностно-активного вещества переносят с определенной скоростью. Это действие индуцирует инверсию фаз, что, в свою очередь, приводит к образованию микрочастиц, нагруженных API.

Характерные свойства получаемых препаратов микрочастиц регулируются путем регулирования условий обработки - например, параметров диспергирования (времени, скорости), геометрических параметров (диаметра диссольверного диска, диаметра производственного сосуда) или скорости переноса раствора поверхностно-активного вещества, но также внутренними физико-химическими свойствами соответствующих исходных растворов, например составом, вязкостью, растворимостью друг в друге или межфазным натяжением. Обе категории, обработка и физико-химические параметры проходят процесс итеративной оптимизации с целью достижения целевых показателей препарата.

Результирующие суспензии микрочастиц, нагруженных API, будут по-прежнему содержать избыточное количество органического растворителя(ей) для полимера, а также неинкапсулированный API и наполнители, каждый из которых удаляется во время последующей обработки.

Этап 3: Удаление органического растворителя(ей) из полимерных микрочастиц с помощью экстракции

После этапа образования микрочастиц суспензия находится в стеклянном стакане, содержащем магнитную мешалку. Эту разбавленную суспензию микрочастиц энергично перемешивают посредством магнитного перемешивания для облегчения перехода органического растворителя из микрочастиц в экстракционную среду. Позже этанол добавляют к раствору поверхностно-активного вещества.

Этап 4: Отделение микрочастиц

После этапа экстракции микрочастицы отделяют от диспергирующей среды фильтрованием. С этой целью используется блок фильтрации под давлением.

В том случае, если фильтрация не может быть применена, микрочастицы собирают из суспензии путем центрифугирования, и осадок, содержащий микрочастицы, ресуспендируют с использованием сверхчистой воды и снова центрифугируют. При необходимости этот этап промывки можно повторить.

Этап 5: Перевод в твердое состояние

Осадок на фильтре ресуспендируют с использованием определенного объема сверхчистой воды с установлением желаемой концентрации частиц, суспендируют, замораживают и хранят до лиофилизации.

Содержание оланзапина в лиофилизированных препаратах микрочастиц определяют с помощью ВЭЖХ.

Материалы:

Оланзапин можно приобрести коммерчески или приготовить в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Полимеры Resomer "RG" можно приобрести у Boehringer Ingelheim.

Другие материалы были приобретены из коммерческих источников.

В табл. 1 отражены препараты настоящего изобретения. "CL" относится к загрузке ядра. "ThCL" относится к теоретической загрузке ядра. "EE" относится к эффективности инкапсуляции, "Морф" относится к морфологии оланзапина.

Таблица 1

Пример	Фаза полимера	Фаза лекарственного средства	Фаза поверхностно-активного вещества		Диспергирование/Сосуд	Th CL (вес.%)	CL (вес.%)	EE (5)	Морфология
			Инверсия фаз	Экстракция растворителем					
1	3 г RG753S в 10 мл EtFo (этилформиата)	2000 мг оланзапина в 8,6 мл EtOH (бензилового спирта)	50 мл воды, 1% PVA (поливинилового спирта)	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 21 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	38,8	32,6	84,0	Отсутствие кристаллов
2	3 г RG753S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл EtOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 21 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	38,9	33,9	87,1	Отсутствие кристаллов
3	3 г RG753H в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл EtOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 22 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	39,2	33,6	85,7	Отсутствие кристаллов
4	3 г RG753H в 10 мл EtFo	1500 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 8% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60, 75, 90 и 105 мин: добавление 50 мл этанола Через 120 мин: фильтрация и ресуспендирование в 500 мл воды, 4% F68	2500 об/мин 7 мин 3000 об/мин 13 мин - D: 34 мм	33,1	25,5	77,1	Отсутствие кристаллов
5	3 г RG753H в 10 мл EtFo	1500 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 8% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60, 75, 90 и 105 мин: добавление 50 мл этанола Через 120 мин: фильтрация и ресуспендирование в 500 мл воды, 4% F68	2500 об/мин 7 мин 3000 об/мин 13 мин - D: 34 мм	33,1	25,5	77,1	Отсутствие кристаллов
6	3 г RG753H в 10 мл EtFo	1500 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 8% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60, 75, 90 и 105 мин: добавление 50 мл этанола Через 120 мин: фильтрация и ресуспендирование в 500 мл воды, 4% F68	2500 об/мин 7 мин 3000 об/мин 13 мин - D: 34 мм	33,3	24,1	72,3	Отсутствие кристаллов

7	3 г RG756 в 14 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВnOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 7 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	39,9	32,5	81,5	Отсутствие кристаллов
8	3 г RG753H в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВnOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 22 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	39,2	34,2	87,1	Отсутствие кристаллов
9	1,5 г RG756S в 7 мл EtFo+1,5 г RG504 в 5 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 16 мин - D: 34 мм	39,9	30,4	76,2	Отсутствие кристаллов
10	3 г RG753S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВnOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 21 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	38,9	33,9	87,1	Отсутствие кристаллов
11	3 г RG753S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60, 75, 90 и 105 мин: 50 мл этанола Через 120 мин: фильтрация и ресуспендирование в 500 мл воды, 4% F68 Через 150 мин: фильтрация	3000 об/мин 40 мин - D: 34 мм	39,2	37,6	95,9	Отсутствие кристаллов
12	3 г RG756 в 14 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВnOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 7 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	39,9	25,5	81,5	Отсутствие кристаллов

13	3 г RG753S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA <u>Через 60 мин:</u> 300 мл воды, 2% PVA <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола <u>Через 180 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68	3000 об/мин 18 мин 3500 об/мин 4 мин 4000 об/мин 4 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:46 мм	39,5	33,9	85,8	отсутствие кристаллов
14	3 г RG755S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA <u>Через 60 мин:</u> 300 мл воды, 2% PVA <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола <u>Через 180 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 <u>Через 240 мин:</u> фильтрация	3000 об/мин 14,5 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:46 мм	39,7	31,8	80,8	отсутствие кристаллов
15	1,5 г RG755S+1,5 г RG735S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA <u>Через 60 мин:</u> 300 мл воды, 2% PVA <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола <u>Через 180 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 <u>Через 240 мин:</u> фильтрация	3000 об/мин 18 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:34 мм	39,3	33,7	85,7	отсутствие кристаллов
16	2,25 г RG755S+0,75 г RG735S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA <u>Через 60 мин:</u> 300 мл воды, 2% PVA <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола <u>Через 180 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 <u>Через 240 мин:</u> фильтрация	3000 об/мин 18 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:34 мм	39,3	32,9	83,6	отсутствие кристаллов
17	1,5 г RG755S+1,5 г RG733N в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA <u>Через 60 мин:</u> 300 мл воды, 2% PVA <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола <u>Через 180 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 <u>Через 240 мин:</u> фильтрация	3000 об/мин 23,5 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:46 мм	39,4	32,7	82,9	отсутствие кристаллов
18	2,25 г RG755S+0,75 г RG753N в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA <u>Через 60 мин:</u> 300 мл воды, 2% PVA <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола <u>Через 180 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 <u>Через 240 мин:</u> фильтрация	3000 об/мин 18 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:46 мм	39,8	33,2	83,4	отсутствие кристаллов

19	1,5 г RG755S+1,5 г RG504H в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 32 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:46 мм	39,5	33,0	83,6	Отсутствие кристаллов
20	2 г RG755S+1 г RG504H в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA Через 60 мин: 300 мл воды, 2% PVA Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл воды, 2% PVA, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 29,5 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:46 мм	39,9	21,4	53,7	Отсутствие кристаллов
21	1,5 г RG756S в 7 мл EtFo+1,5 г RG504 в 5 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WF») Через 60 мин: 300 мл WF Через 90, 120 и 150 мин: добавление 100 мл WF, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 в течение 60 мин фильтрация	3000 об/мин 18 мин - D:34 мм	40,8	36,1	88,5	Отсутствие кристаллов
22	1,5 г RG757S в 8 мл EtFo+1,5 г RG504 в 5 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WF») Через 60 мин: 300 мл WF Через 90, 120 и 150 мин: добавление 100 мл WF, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера рН 6,0, 4% F68 в течение 60 мин фильтрация	3000 об/мин 15 мин - D:34 мм	40,0	23,8	59,4	Отсутствие кристаллов
23	1,5 г RG755S в 8 мл EtFo+1,5 г RG504 в 5 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WF») Через 60 мин: 300 мл WF Через 90, 120 и 150 мин: добавление 100 мл WF, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера рН 6,0, 4% F68 в течение 60 мин фильтрация	3000 об/мин 22 мин - D:34 мм	38,9	30,2	77,5	Отсутствие кристаллов
24	3 г RG753H в 12 мл EtFo (заранее диспергированные)	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WF») Через 60, 75, 90 и 105 мин: 50 мл этанола Через 120 мин: фильтрация и ресуспендирование в 500 мл воды, 4% F68 в течение 60 мин фильтрация	3000 об/мин 40 мин - D:34 мм	39,3	36,3	92,3	Отсутствие кристаллов

25	2,4 г RG753H в 8 мл EtFo (заранее диспергированное)+0,6 г RG504H в 4 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера pH 6,0, 4% F68 в течение 35 мин фильтрация	2000 об/мин 10 мин 3000 об/мин 27 мин - D:34 мм	38,8	36,3	93,6	Отсутствие кристаллов
26	2,1 г RG753H в 7 мл EtFo (заранее диспергированное)+0,9 г RG504H в 5 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера pH 6,0, 4% F68 в течение 35 мин фильтрация	2000 об/мин 20 мин 3000 об/мин 24,5 мин - D:34 мм	38,8	34,4	88,6	Отсутствие кристаллов
27	1,5 г RG753H в 7 мл EtFo (заранее диспергированное)+1,5 г RG504H в 5 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 в течение 30 мин фильтрация	2000 об/мин 10 мин 3000 об/мин 24,5 мин - D:34 мм	38,9	36,0	92,6	Отсутствие кристаллов
28	1,2 г RG753H в 6 мл EtFo (заранее диспергированное)+1,8 г RG504H в 6 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 в течение 30 мин фильтрация	2000 об/мин 10 мин 3000 об/мин 23 мин - D:34 мм	39,0	36,4	93,4	Отсутствие кристаллов
29	0,9 г RG753H в 5 мл EtFo (заранее диспергированное)+2,1 г RG504H в 7 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера pH 6,0, 4% F68 в течение 30 мин фильтрация	2000 об/мин 10 мин 3000 об/мин 23 мин - D:34 мм	38,9	27,8	71,5	Отсутствие кристаллов
30	3 г RG753H в 12 мл EtFo (заранее диспергированное)	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 500 мл воды, 4% F68 в течение 35 мин фильтрация	3000 об/мин 40 мин - D:34 мм	39,3	36,3	92,3	Отсутствие кристаллов
31	3 г RG753H в 12 мл EtFo (заранее диспергированное)	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA, 5% сахарозы	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл цитратного буфера pH 6,2, 4% F68 в течение 35 мин фильтрация	3000 об/мин 37 мин - D:34 мм	39,0	33,5	85,9	Отсутствие кристаллов

32	3 г RG753H в 12 мл EtFo (заранее диспергированн ые)	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA, 2% ПЭГ 20000	1000 мл воды, 2% PVA («WP») Через 60, 75, 90 и 105 мин: 50 мл этанола Через 120 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл цитратного буфера pH 6,2, 4% F68 в течение 35 мин фильтрация	3000 об/мин 35 мин - D: 34 мм	39,2	35,8	91,3	Отсутствие кристаллов
33	3 г RG753H в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл EtOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA (фаза промывки «WP») Через 60 мин: 300 мл WF Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл WF, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 22 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	39,2	34,2	87,1	Отсутствие кристаллов
34	3 г RG753H в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл EtOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA (фаза промывки «WP») Через 60 мин: 300 мл WF Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл WF, 100 мл этанола Через 180, 210 мин: 100 мл этанола Через 240 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68, 50 мл этанола Через 255, 270 и 285 мин: добавление 50 мл этанола Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 22 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	39,0	35,0	89,9	Отсутствие кристаллов
35	3 г RG755S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл EtOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA (фаза промывки «WP») Через 60 мин: 300 мл WF Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл WF, 100 мл этанола Через 180 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 Через 240 мин: фильтрация	3000 об/мин 14,5 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	39,7	31,8	80,0	Отсутствие кристаллов
36	3 г RG755S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл EtOH	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA (фаза промывки «WP») Через 10 мин: фильтрация и ресуспенди- рование в 1000 мл WF Через 60 мин: 300 мл WF Через 90, 120 и 150 мин: 100 мл WF, 100 мл этанола Через 180, 210 мин: 100 мл этанола Через 240 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68, 50 мл этанола Через 255, 270, 285 мин: добавление 50 мл этанола Через 300 мин: фильтрация	3000 об/мин 14,5 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D: 46 мм	39,6	33,5	84,7	Отсутствие кристаллов

37	3 г RG755S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA (фаза промывки «WP») <u>Через 10 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл WP <u>Через 60 мин:</u> 300 мл WP <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл WP, 100 мл этанола <u>Через 180, 210 мин:</u> 100 мл этанола <u>Через 240 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68, 50 мл этанола <u>Через 255, 270, 285 мин:</u> добавление 50 мл этанола <u>Через 300 мин:</u> фильтрация	3000 об/мин 14,5 мин 2000 об/мин 0,5 мин - D:46 мм	39,7	33,3	83,9	Отсутствие кристаллов
38	1,5 RG755S+1,5 RG753S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA (фаза промывки «WP») <u>Через 60 мин:</u> 300 мл WP <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл WP, 100 мл этанола <u>Через 180 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68 <u>Через 240 мин:</u> фильтрация	3000 об/мин 18 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:34 мм	39,3	33,7	85,7	Отсутствие кристаллов
39	1,5 RG755S+1,5 RG753S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 2% PVA	1000 мл воды, 2% PVA (фаза промывки «WP») <u>Через 10 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл WP <u>Через 60 мин:</u> 300 мл WP <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл WP, 100 мл этанола <u>Через 180, 210 мин:</u> 100 мл этанола <u>Через 240 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68, 50 мл этанола <u>Через 255, 270, 285 мин:</u> добавление 50 мл этанола <u>Через 300 мин:</u> фильтрация	3000 об/мин 18 мин 2500 об/мин 0,5 мин - D:34 мм	39,4	32,5	82,6	Отсутствие кристаллов
40	1,5 RG755S+1,5 RG753S в 10 мл EtFo	2000 мг оланзапина в 8,6 мл ВпОН	50 мл воды, 1% PVA	1000 мл воды, 2% PVA (фаза промывки «WP») <u>Через 10 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл WP <u>Через 60 мин:</u> 300 мл WP <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл WP, 100 мл этанола <u>Через 180, 210 мин:</u> 100 мл этанола <u>Через 240 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл воды, 4% F68, 50 мл этанола <u>Через 255, 270, 285 мин:</u> добавление 50 мл этанола <u>Через 300 мин:</u> фильтрация	3000 об/мин 18 мин 2000 об/мин 0,5 мин - D:34 мм	39,4	34,2	86,8	Отсутствие кристаллов

41	3 г RG503H 12 мл EtFo	в	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60 мин:</u> 300 мл WP <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл WP, 100 мл этанола <u>Через 180 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера pH 6,2, 4% F68 в течение 30 мин фильтрация	3000 об/мин 30 мин - D:34 мм	39,0	36,8	94,5	Отсутствие кристаллов
42	3 г RG504H 12 мл EtFo	в	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60 мин:</u> 300 мл WP <u>Через 90, 120 и 150 мин:</u> 100 мл WP, 100 мл этанола <u>Через 180 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера pH 6,2, 4% F68 в течение 35 мин фильтрация	3000 об/мин 24 мин - D:34 мм	39,3	33,6	85,4	Отсутствие кристаллов
43	0,6 г RG755S 4 мл EtFo+2,4 г RG753H в 8 мл EtFo	в	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера pH 6,0, 4% F68 в течение 30 мин фильтрация	2000 об/мин 14 мин 3000 об/мин 25 мин - D:34 мм	39,7	36,3	91,5	Отсутствие кристаллов
44	2,1 г RG753S 7 мл EtFo+0,9 г RG504H в 5 мл EtFo	в	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера pH 6,2, 4% F68 в течение 40 мин фильтрация	2000 об/мин 22 мин 3000 об/мин 22 мин - D:34 мм	38,9	36,3	93,4	Отсутствие кристаллов
45	2,4 г RG753H 8 мл EtFo+0,6 г RG504H в 4 мл EtFo	в	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 60, 75, 90 и 105 мин:</u> 50 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера pH 6,2, 4% F68 в течение 45 мин фильтрация	2000 об/мин 10 мин 3000 об/мин 27 мин - D:34 мм	39,4	30,9	78,5	Отсутствие кристаллов
46	3 г RG753H 12 мл EtFo	в	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	1000 мл воды, 2% PVA («WP») <u>Через 30, 60 и 90 мин:</u> 100 мл этанола <u>Через 120 мин:</u> фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера pH 6,5, 4% F68 в течение 30 мин фильтрация	2000 об/мин 15 мин 3000 об/мин 26 мин - D:34 мм	39,0	38,5	98,7	Отсутствие кристаллов

47	2,7 г RG753H в 9 мл EtFo+0,3 г RG504H в 3 мл EtFo	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	2000 мл воды, 2% PVA («WР») Через 30, 60 и 90 мин: 100 мл этанола Через 120 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера рН 6,5, 4% F68 в течение 30 мин фильтрация	2000 об/мин 15 мин 3000 об/мин 25 мин - D:34 мм	38,7	36,9	95,5	Отсутствие кристаллов
48	2,7 г RG753H в 9 мл EtFo+(0,15 г RG504H+0,15 г RG752H в 3 мл EtFo)	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	2000 мл воды, 2% PVA («WР») Через 30, 60 и 90 мин: 100 мл этанола Через 120 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера рН 6,5, 4% F68 в течение 30 мин фильтрация	2000 об/мин 15 мин 3000 об/мин 25 мин - D:34 мм	39,1	38,6	98,7	Отсутствие кристаллов
49	2,7 г RG753H в 9 мл EtFo+(0,15 г RG504H+0,15 г RG756S в 3 мл EtFo)	2000 мг оланзапина в виде твердого вещества	80 мл воды, 4% PVA	2000 мл воды, 2% PVA («WР») Через 30, 60 и 90 мин: 100 мл этанола Через 120 мин: фильтрация и ресуспендирование в 1000 мл 100 мМ цитратного буфера рН 6,5, 4% F68 в течение 30 мин фильтрация	2000 об/мин 15 мин 3000 об/мин 25 мин - D:34 мм	39,1	37,8	96,7	Отсутствие кристаллов

Пример 2. Растворимость оланзапина в виде основания и моногидрата памоата в качестве соли

Предельную растворимость оланзапина и моногидрата памоата оланзапина определяли и при комнатной температуре (RT, ~24-25°C), и при физиологической температуре (+37°C) путем добавления избыточного количества API к собачьей и человеческой плазме и непрерывного перемешивая в течение 24 ч. Пытаясь уменьшить окисление оланзапина и моногидрата памоата оланзапина, в плазму добавляли водорастворимый антиоксидант, токоферсолан. Образцы защищали от света при постоянном перемешивании, используя смеситель-вортекс. Стабильность API в этих условиях оценивали с временными интервалами (T=0, 2, 4, 21, 24 ч и 2 и 3 дня). В каждый момент времени выход оланзапина оценивали с помощью UPLC. См. табл. 2.

Среда	оланзапин		моногидрат памоата оланзапина	
	Концентрация (мкг/мл)	SD	Концентрация (мкг/мл)	SD
Собачья плазма, RT	473,00	3,67		
Собачья плазма+1% токоферсолана, RT	743,69	176,5 6	860,96	35,8 5
Собачья плазма, 37°C	474,94	5,51		
Собачья плазма+1% токоферсолана, 37°C	684,50	201,1 3	817,47	4,84
Человеческая плазма, RT	586,00	4,55		
Человеческая плазма+1% токоферсолана, RT	935,64	267,4 5	697,01	23,9 5
Человеческая плазма, 37°C	601,95	7,57		
Человеческая плазма+1% токоферсолана, 37°C	643,27	88,03	674,09	47,5 5

SD-Стандартное отклонение

Пример 3. Определение профилей in vitro высвобождения в плазму человека лекарственных форм

Растворение, например, содержащей 30 мг оланзапина лекарственной формы проводят в 50 мл плазмы человека+1% токоферолана при перемешивании, и за скоростью растворения при+37°C следят в течение 3 дней в T=1, 2, 3, 4, 6, 24, 48 и 72 ч. Эксперимент проводится в трех повторах и выполняется параллельно с IVR препаратов.

3×50 мл аликвоты плазмы+1% токоферолана пипетируют в 3×50 мл пробирки с низким связывани-

ем белка. Используя шприц и иглу 19G, 200 мкл восстановленной лекарственной формы оланзапина, что равно дозе 30 мг, втягивают в шприц. Для точного расчета истинной массы и объема, который вводят, шприц взвешивают без колпачка и регистрируют массу. Впоследствии шприц, содержащий дозу оланзапина=30 мг, погружают в центр среду плазмы, и содержимое медленно выпускают. Пустой шприц взвешивают еще раз (без колпачка), и регистрируют выпущенную массу. После приготовления всех образцов они инкубируются при температуре +37°C в инкубаторе-встряхивателе с регулируемой температурой (180 об/мин).

Во время отбора проб 3×50 мл пробирки сразу центрифугируют при 2000 об/мин в течение 10 мин при +20°C, используя центрифугу Jouan CR3i (Франция). Это позволяет отделить преципитат лекарственной формы оланзапина от плазмы. После центрифугирования 1-мл аликвоту отбирают из каждой 50-мл пробирки и пипетируют в 2-мл пробирку с низким связыванием белка и хранят в виде резерва при -20°C. Дополнительные 0,5 мл супернатанта отбирают из каждого образца и пипетируют в отдельную 2-мл пробирку с низким связыванием белка.

Осаждение белка проводят на каждом образце следующим образом. Образцы плазмы смешивают с ацетонитрилом, используя соотношение 1:2 (образец:ацетонитрил), тщательно перемешивают на вортексе в течение приблизительно 5 мин, оставляют стоять в течение 5 мин (допуская осаждение белка) перед центрифугированием в течение 10 мин при 16000×g при +20°C, используя центрифугу Eppendorf 5415R (США). Впоследствии супернатант удаляют и разбавляют в 2 раза в исходных условиях UPLC перед анализом.

Разделение проводят при +30°C на 1,7 мкм, 2,1×50 мм, 130 А колонке (W11) Waters ACQUITY UPLC BEH C18, используя устройство для UPLC с детектором UPLC TUV и модулем Waters ACQUITY H-CLASS. Данные получают и обрабатывают с использованием программного обеспечения Empower®3. Методом является 30-028-02_UPLC_Impr со временем выполнения 5,5 мин. В этих условиях оланзапин элюируется в 1,34 мин.

Пример 4. Профили *in vitro* высвобождения препаратов оланзапина

In vitro высвобождение в модифицированной токоферсоланом плазме человека из четырех препаратов оланзапина с замедленным высвобождением настоящего изобретения выполняли сравнивали с таковым имеющегося в продаже депо-препарата длительного действия для внутримышечного введения, содержащего памоат оланзапина (ZALPREXA RELPREW), используя изложенные в примере 2 процедуры.

Препараты готовили в соответствии с опубликованными методиками, нацеленными на конечное содержание API=30 мг, и осуществляли медленное высвобождение в течение 3-5 с в среду плазмы и токоферсолана. Отбор образцов выполняли в T=1, 2, 3, 4, 6, 24, 48 и 72 ч с помощью UPLC. Оставшуюся плазму отбрасывали и восстанавливали. Впоследствии образцы герметизировали, защищали от света и инкубировали при +37°C при постоянном перемешивании до следующего момента времени.

Процент оланзапина, высвобождаемого с течением времени из пяти препаратов, представлен на фиг. 1.

На фигуре показано, что препараты с замедленным высвобождением, с постепенным высвобождением оланзапина, не обнаруживают признаков первоначального всплеска. Это резко контрастирует с профилем высвобождения/профилем растворения для продукта, содержащего памоат оланзапина, который демонстрирует большой всплеск, когда в течение первого часа в плазму высвобождается 50% общего количества API. Впоследствии продукт продолжает растворяться до тех пор, пока в пределах 4-6 ч большая часть оланзапина не будет доступна. Анализ последующих моментов времени указывает на медленное и линейное увеличение растворения оланзапина до тех пор, пока через 3 дня не будет растворено почти 100%. При сравнении в момент времени, равный одному часу, четыре препарата с замедленным высвобождением высвободили только приблизительно 1% от их общего содержания оланзапина, 2% через 2 ч, 3% через 6 ч и только 15-20% через 1 день.

Пример 5. Профили *in vivo* высвобождения

Два препарата оланзапина с замедленным высвобождением настоящего изобретения вводили с помощью подкожной (SC) инъекции в виде однократной дозы 4 сукам Beagle в каждой группе дозы в целевой дозе 10 мг/кг. Контроль, памоат оланзапина (ZALPREXA RELPREW), вводили в виде однократной дозы 10 мг/кг внутримышечным путем другой группе из 4 сук Beagle. Образцы крови собирали в течение 29 дней после введения дозы. В ходе исследования проводили клинические наблюдения и определяли местную переносимость. Фармакокинетические профили у собак после подкожного введения двух препаратов оланзапина с замедленным высвобождением и внутримышечного введения памоата оланзапина представлены на фиг. 2.

В фармакокинетическом исследовании кривая зависимости концентрации оланзапина от времени у собак для двух препаратов оланзапина с замедленным высвобождением, вводимых подкожным путем в дозе 10 мг/кг, показала быстрое проникновение после подкожного введения с небольшим начальным всплеском, что подтверждается средним значением C_{max} =11,0 и 11,9 нг/мл, по сравнению с 16,5 нг/мл для памоата оланзапина. За фазой проникновения следовала фаза медленной элиминации, которая соответствовала высвобождению в течение 1 месяца. Средние общие экспозиции (общая площадь под кривой за-

висимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени) оланзапина составляли 3967 и 5013 нг·ч/мл, по сравнению с 4339 нг·ч/мл для памоата оланзапина. Эти результаты показывают, что средняя экспозиция оланзапина и средний пиковый уровень в плазме, наблюдаемые для препаратов оланзапина с замедленным высвобождением в дозе 10 мг/кг, были сопоставимы с экспозицией и пиковыми уровнями в плазме, наблюдаемыми для памоата оланзапина, вводимого внутримышечно в дозе 10 мг/кг.

Пример 6. Открытое исследование безопасности на протяжении 12 месяцев, проведенное на приблизительно 350 пациентов.

Пациенты с диагнозом шизофрения и/или биполярное расстройство будут получать подкожные инъекции препарата настоящего изобретения один раз в месяц. Отнесенный к одному пациенту риск развития индуцируемого оланзапином PDSS будет меньше риска, отмечаемого в случае ZYPREXA RELPREW, т.е. менее 1,4% риска.

В исследовании будет установлено, что препараты настоящего изобретения, вводимые подкожно, являются по сути более безопасными, чем препарат для внутримышечного введения ZYPREXA RELPREW, что касается PDSS. После преклинических исследований, исследование фазы 1 на людях с использованием возрастающих однократных и многократных доз будет проводиться на приблизительно 90 пациентов с шизофренией. В стационарном исследовании SAD/MAD будет подтверждено, что препараты настоящего изобретения будут поддерживать уровни в крови выше $C_{\min}=7-10$ нг/мл в течение 1 месяца, не превышая $C_{\max}=40$ нг/мл, в среднем. Препараты настоящего изобретения не будут создавать уровни оланзапина в крови выше 100 нг/мл у любого отдельного человека.

В дополнение к анализу концентрации в крови признаки делирия, спутанности сознания, седации и т.д. будут контролироваться на протяжении первых 3 ч, т.е. в течение периода времени, в течение которого отмечалось возникновение почти всех случаев PDSS. Будут использоваться критерии для PDSS, описанные ниже (см., например, Bushe et al., BMC Psychiatry (2015) 15:65, который во всей своей полноте включен сюда посредством ссылки):

1. Одно или оба из состояний, перечисленных в (a) и (b):

(a) Как минимум 1 признак или симптом из по крайней мере 3 из следующих групп симптомов, соответствующих передозировке оланзапина, с одним или более симптомов, по крайней мере, средней тяжести:

Седация/сонливость
Делирий/спутанность сознания/дезориентация/другие
Когнитивные нарушения
Дизартрия/другие нарушения речи
Атаксия/другие моторные нарушения
Экстрапирамидальные симптомы
Ажитация/раздражительность/страх/беспокойство
Головокружение/слабость/общее недомогание
Пароксизм

(b) Любой 1 из следующих признаков и симптомов:

Непробуждаемое состояние
Бессознательное состояние
Состояние ступора
Коматозное состояние

2. Состояние развивается в пределах 24 ч после введения LAI оланзапина.

3. Состояние не может быть объяснено значительным увеличением дозы LAI оланзапина, иницированием или добавлением перорального оланзапина или других седативных препаратов, или новым воздействием LAI оланзапина.

4. Исключены основные заболевания, в том числе сопутствующее употребление или злоупотребление психоактивными веществами.

Статистически 0%-ный риск развития PDSS сложно установить. Однако, предоставляя достаточное количество инъекций достаточному числу пациентов, можно статистически продемонстрировать, что вводимый подкожно препарат настоящего изобретения характеризуется более низкой частотой развития PDSS по сравнению с препаратом для внутримышечного введения ZYPREXA RELPREW. Например, если частота развития PDSS в случае препарата для внутримышечного введения составляет 1,4% пациентов, статистически лучший показатель для препаратов настоящего изобретения может быть установлен, если препарат для подкожного введения вводят следующему числу пациентов и нет событий развития PDSS.

Например, если препарат настоящего изобретения вводят 526 пациентам и нет событий развития PDSS, частота равняется 0,7% или менее или в два раза ниже частоты=1,4%, указанной для препарата для внутримышечного введения.

Процент пациентов	Размер выборки**
0,30%	1231
0,40%	921
0,50%	736
0,60%	613
0,70%	526
0,80%	460
0,90%	409
1,00%	368
1,10%	334
1,20%	306
1,30%	282
1,40%	262

** : мощность=80%, частота развития PDSS в случае лекарственного средства=0,000001, односторонний уровень значимости альфа=0,025, используя точный критерий.

Аналогично, чтобы продемонстрировать, что частота развития PDSS на одну инъекцию составляет 0,03% по сравнению с известной частотой в случае препарата для внутримышечного введения (0,07%), 0 событий на 10000 инъекциях или у 834 пациентов, которым осуществляют инъекцию один раз в месяц в течение 12 месяцев, должно быть найдено.

Стандартная частота развития PDSS Процент от числа инъекций	Число инъекций	Размер выборки (число инъекций/12)
0,01%	30000	2500
0,02%	15000	1250
0,03%	10000	834
0,04%	7500	625
0,05%	6000	500
0,06%	5000	417
0,07%	4286	358

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения шизофрении или биполярного расстройства у пациента, который является человеком, включающий подкожное введение пациенту с частотой, составляющей не более одного раза в 21 день, фармацевтической лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей от 150 до 900 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли;

причем лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по крайней мере 21 дня и

причем указанный способ выполняется без необходимости контролирования постинъекционного синдрома в виде делирия/седации (PDSS).

2. Способ по п.1, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит оланзапин.

3. Способ по п.1, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемую соль оланзапина.

4. Способ по п.1, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит от приблизительно 300 до приблизительно 600 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п.1, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит приблизительно 300 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ по п.1, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит приблизительно 405 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Способ по п.1, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит приблизительно 600 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по п.1, в котором фармацевтическая лекарственная форма, кроме того, содержит по крайней мере один биodeградируемый полимер.

9. Способ по п.8, в котором по крайней мере одним биodeградируемым полимером является полилактид, полигликолид, сополимер лактида и гликолида, поли-L-молочная кислота, поли-D-молочная кислота, полигликолевая кислота, сополимеры вышеуказанных соединений, поликарбоновые кислоты алифатического ряда, сополиоксалаты, поликапролактон, полидиоксанон, полиортокарбонаты, полиацетали, сополимер молочной кислоты и капролактона, полиортоэфир, сополимер гликолевой кислоты и каптолактона, полиаминокислота, полиэфирамид, полиангидриды, полифосфазины, полиалкиленалкилат, биodeградируемый полиуретан, поливинилпирролидон, полиалкановая кислота, полиэтиленгликоль, сопо-

лимер полиэтиленгликоля и полиортоэфира, альбумин, хитозан, казеин, воски или их смеси или сополимеры.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором фармацевтическая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по крайней мере приблизительно 30 дней.

11. Способ по п.10, в котором фармацевтическая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по крайней мере приблизительно 60 дней.

12. Способ по п.10, в котором фармацевтическая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение приблизительно 90 дней.

13. Способ введения от приблизительно 150 до приблизительно 900 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, включающий подкожное введение пациенту фармацевтической лекарственной формы с замедленным высвобождением с частотой, составляющей не более одного раза в 21 день, причем отнесенный к одной инъекции риск развития PDSS, который наблюдается у пациента после введения, составляет менее 0,07%, и/или отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблюдается у пациента после введения, составляет менее 1,4%.

14. Способ по п.13, в котором частота введения составляет не более одного раза в месяц.

15. Способ по п.14, в котором частота введения составляет не более одного раза в два месяца.

16. Способ по любому из пп.13-15, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит от приблизительно 300 до приблизительно 600 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ по п.16, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит приблизительно 300 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эквивалентном приблизительно 300 мг оланзапина.

18. Способ по п.16, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит приблизительно 405 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эквивалентном приблизительно 405 мг оланзапина.

19. Способ по п.16, в котором фармацевтическая лекарственная форма содержит приблизительно 600 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эквивалентном приблизительно 600 мг оланзапина.

20. Способ по любому из пп.13-19, в котором фармацевтическая лекарственная форма, кроме того, содержит по крайней мере один биodeградируемый полимер.

21. Способ по п.20, в котором по крайней мере одним биodeградируемым полимером является полилактид, полигликолид, сополимер лактида и гликолида, поли-L-молочная кислота, поли-D-молочная кислота, полигликолевая кислота, сополимеры вышеуказанных соединений, поликарбоновые кислоты алифатического ряда, сополиоксалаты, поликапролактон, полидиоксанон, полиортокарбонаты, полиацетали, сополимер молочной кислоты и капролактона, полиортоэфиры, сополимер гликолевой кислоты и каптолактона, полиаминокислота, полиэфирамид, полиангидриды, полифосфазины, полиалкиленалкилат, биodeградируемый полиуретан, поливинилпирролидон, полиалкановая кислота, полиэтиленгликоль, сополимер полиэтиленгликоля и полиортоэфира, альбумин, хитозан, казеин, воски или их смеси или сополимеры.

22. Способ по любому из пп.13-21, в котором фармацевтическая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по крайней мере приблизительно 30 дней.

23. Способ по п.22, в котором фармацевтическая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по крайней мере приблизительно 60 дней.

24. Способ по п.23, в котором фармацевтическая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение приблизительно 90 дней.

25. Способ по любому из пп.13-21, в котором отнесенный к одной инъекции риск развития PDSS, который наблюдается у пациента после введения, составляет менее 0,01%.

26. Способ по п.25, в котором отнесенный к одной инъекции риск развития PDSS, который наблюдается у пациента после введения, составляет менее 0,005%.

27. Способ по п.25, в котором отнесенный к одной инъекции риск развития PDSS, который наблюдается у пациента после введения, составляет менее 0,001%.

28. Способ по п.25, в котором отнесенный к одной инъекции риск развития PDSS, который наблюдается у пациента после введения, составляет менее 0,0005%.

29. Способ по п.25, в котором отнесенный к одной инъекции риск развития PDSS, который наблюдается у пациента после введения, составляет 0%.

30. Способ по любому из пп.13-21, в котором отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблюдается у пациента, составляет менее 1,4%.

31. Способ по п.30, в котором отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблюдается у пациента, составляет менее 1%.

32. Способ по п.30, в котором отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблюдается у пациента, составляет менее 0,75%.

33. Способ по п.30, в котором отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблю-

дается у пациента, составляет менее 0,5%.

34. Способ по п.30, в котором отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблюдается у пациента, составляет менее 0,25%.

35. Способ по п.30, в котором отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблюдается у пациента, составляет менее 0,1%.

36. Способ по п.30, в котором отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблюдается у пациента, составляет менее 0,05%.

37. Способ по п.30, в котором отнесенный к одному пациенту риск развития PDSS, который наблюдается у пациента, составляет 0%.

38. Способ по любому из пп.1-37, в котором из фармацевтической лекарственной формы с замедленным высвобождением высвобождается менее 40 вес.% оланзапина, в расчете на вес введенного оланзапина, в плазму человека в течение одного часа.

39. Способ по п.38, в котором из фармацевтической лекарственной формы высвобождается менее 30 вес.% оланзапина, в расчете на вес введенного оланзапина, в плазму человека в течение одного часа.

40. Способ по п.38, в котором из фармацевтической лекарственной формы высвобождается менее 20 вес.% оланзапина, в расчете на вес введенного оланзапина, в плазму человека в течение одного часа.

41. Способ по п.38, в котором из фармацевтической лекарственной формы высвобождается менее 10 вес.% оланзапина, в расчете на вес введенного оланзапина, в плазму человека в течение одного часа.

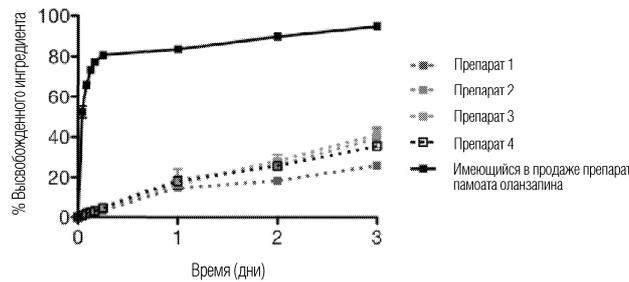
42. Способ по п.38, в котором из фармацевтической лекарственной формы высвобождается менее 5 вес.% оланзапина, в расчете на вес введенного оланзапина, в плазму человека в течение одного часа.

43. Способ по п.38, в котором из фармацевтической лекарственной формы высвобождается менее 3 вес.% оланзапина, в расчете на вес введенного оланзапина, в плазму человека в течение одного часа.

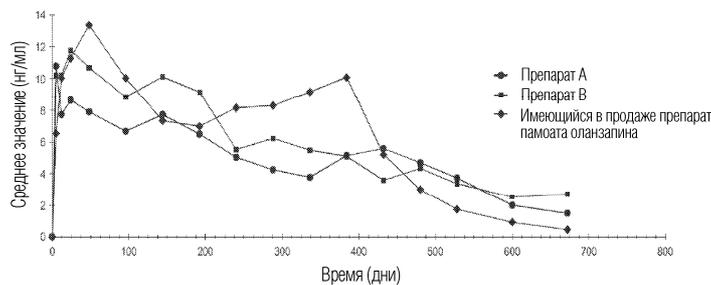
44. Способ по п.38, в котором из фармацевтической лекарственной формы высвобождается менее 1 вес.% оланзапина, в расчете на вес введенного оланзапина, в плазму человека в течение одного часа.

45. Способ по любому из пп.13-44, в котором у пациента была диагностирована шизофрения.

46. Способ по любому из пп.13-44, в котором у пациента было диагностировано биполярное расстройство.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2