

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292761** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)  
*A61P 25/18* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.04.01

---

(54) **СПОСОБЫ ДЛЯ ИНИЦИАЦИИ ДОЗЫ ЛЕЧЕНИЯ АРИПИПРАЗОЛОМ**

---

(31) 63/003,544

(72) Изобретатель:

(32) 2020.04.01

Харлин Мэттью, Ван Сяофэн, Ван  
Яньлинь, Рауфиния Араш (JP)

(33) US

(86) PCT/JP2021/014194

(74) Представитель:

(87) WO 2021/201239 2021.10.07

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)

---

(57) Изобретение относится к способу инициации дозы для лечения арипипразолом пациента, нуждающегося в таком лечении; пациенту вводят две отдельные инъекции от 100 до 500 мг внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола в отдельные места инъекций ягодичной и/или дельтовидной мышц и однократную дозу перорального арипипразола. Введение происходит в первый день лечения.

**A1**

**202292761**

**202292761**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575773EA/026

### СПОСОБЫ ДЛЯ ИНИЦИАЦИИ ДОЗЫ ЛЕЧЕНИЯ АРИПИПРАЗОЛОМ

Область техники к которой относится изобретение

[0001]

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/003,544, поданной 1 апреля 2020 г.; содержание данной заявки включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

#### Уровень техники

[0002]

Арипипразол, частичный агонист дофаминовых (D2) и серотониновых 5-HT1A-рецепторов и антагонист серотониновых 5-HT2A-рецепторов, представляет собой атипичный нейролептик, который продемонстрировал эффективность в клинических исследованиях для лечения шизофрении и биполярного расстройства I у взрослых. Абилифай Мейнтена(R), внутримышечная (в/м) форма депо арипипразола, представляет собой суспензию с пролонгированным высвобождением для инъекции. Он одобрен во многих странах для поддерживающей терапии шизофрении у взрослых пациентов, стабилизированных пероральным арипипразолом.

#### Сущность изобретения

##### Техническая проблема

[0003]

Арипипразол один раз в месяц представляет собой в/м инъекционный состав арипипразола длительного действия, показанный для поддерживающей терапии шизофрении и биполярного расстройства I у взрослых пациентов, стабилизированных пероральным арипипразолом. Согласно утвержденной в настоящее время инструкции по применению препарата Абилифай Мейнтена(R), первая доза вводится вместе с сопутствующим пероральным арипипразолом (от 10 мг до 20 мг) в течение четырнадцати последующих дней взрослым пациентам, стабилизированных пероральным арипипразолом. В популяциях пациентов, которые считаются подверженными потенциальному риску рецидива, связанного с приверженностью, или субоптимальных результатов лечения (например, популяция пациентов с инъекционными препаратами длительного действия (LAI)), достижение терапевтических концентраций в плазме может дать преимущество лечения.

##### Решение проблемы

[0004]

Чтобы обеспечить дополнительный вариант для этой стадии инициации, предоставлена схема инициации двумя инъекциями, включающая два отдельных введения арипипразола один раз в месяц в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц с однократной пероральной дозой арипипразола в первый день лечения на основе популяционного фармакокинетического (попФК) моделирования и использования модели.

Например, настоящее раскрытие относится к альтернативной схеме инициации двумя отдельными введениями внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола, такого как Абилифай Мейнтена(R), вместе с более коротким пероральным перекрытием. Моделирование альтернативной схемы инициации двумя инъекциями внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц вместе с однократным пероральным введением арипипразола в первый день лечения оказалось достаточным, и альтернативная схема инициации может быть дополнительным вариантом для инициации Абилифай Мейнтена(R).

[0005]

В некоторых аспектах настоящее раскрытие относится к способу инициации дозы для лечения арипипразолом для пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему: введение двух отдельных инъекций внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола, в котором каждая инъекция содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг арипипразола, пациенту в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц и однократную дозу перорального арипипразола, в котором стадия введения происходит в первый день лечения.

[0006]

В дополнительных аспектах каждая из двух отдельных инъекций содержит приблизительно 400 мг арипипразола. Кроме того, способы настоящего раскрытия дополнительно включают после первого дня лечения введение однократной ежемесячной поддерживающей инъекции в/м депо-состава арипипразола. Например, в других аспектах однократная ежемесячная поддерживающая инъекция выбрана из приблизительно 300 мг и приблизительно 400 мг арипипразола в в/м депо-составе арипипразола. В дополнительных аспектах, когда пациент является медленным метаболитом CYP2D6 или принимает сопутствующие ингибиторы CYP3A4 или ингибиторы CYP2D6 в течение более 14 дней, однократная ежемесячная поддерживающая инъекция выбрана из 160 мг и 200 мг арипипразола в в/м депо-составе арипипразола.

[0007]

В дополнительных аспектах две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в отдельные места инъекции ягодичной мышцы пациента. Дополнительно, две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в место инъекции ягодичной мышцы и место инъекции дельтовидной мышцы пациента. Кроме того, например, две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в отдельные места инъекции дельтовидной мышцы пациента.

[0008]

В аспектах настоящего раскрытия пациент страдает шизофренией. В других аспектах пациент страдает биполярным расстройством I типа.

[0009]

В некоторых дополнительных аспектах однократная доза перорального арипипразола находится в диапазоне от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг

арипипразола. Например, однократная доза перорального аripипразола находится в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг. Кроме того, например, однократная доза перорального аripипразола составляет 20 мг. И в некоторых дополнительных аспектах однократная доза перорального аripипразола составляет 10 мг.

[0010]

В некоторых дополнительных аспектах, когда пациент является медленным метаболитом CYP2D6, каждая из двух отдельных инъекций содержит приблизительно 300 мг аripипразола и однократная доза перорального аripипразола составляет приблизительно 20 мг.

[0011]

В некоторых дополнительных аспектах настоящее раскрытие относится к внутримышечному (в/м) депо-составу аripипразола, содержащему от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг аripипразола, для применения при введении двух отдельных инъекций внутримышечного (в/м) депо-состава аripипразола пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в место инъекции, выбранное из места ягодичной мышцы, места дельтовидной мышцы и их комбинации, в сочетании с однократной дозой перорального аripипразола, в котором стадия введения происходит в первый день лечения.

[0012]

В некоторых дополнительных аспектах настоящее раскрытие относится к аripипразолу или его соли для применения при лечении шизофрении или биполярного расстройства I типа, при этом аripипразол или его соль следует вводить пациенту, нуждающемуся в таком лечении, любым одним из способов инициации дозы для лечения аripипразолом настоящего раскрытия. Дополнительно, настоящее раскрытие также предоставляет применение аripипразола или его соли при изготовлении лекарственного препарата, при этом аripипразол или его соль следует вводить пациенту, нуждающемуся в таком лечении, любым одним из способов инициации дозы для лечения аripипразолом настоящего раскрытия.

### **Краткое описание чертежей**

[0013]

[Фиг. 1] На Фигуре 1 представлена диаграмма структурной модели, описывающая ФК аripипразола после перорального введения и в/м инъекции в ягодичные и дельтовидные мышцы.

[0014]

[Фиг. 2] На Фигурах 2A-2D представлены диаграммы визуальной оценки точности прогноза с поправкой на прогнозирование конечной комбинированной популяционной фармакокинетической модели (попФК).

[0015]

[Фиг. 3] На Фигурах 3A-3C представлена таблица назначения и описания имитационных моделей.

[0016]

[Фиг. 4] На Фигурах 4А-4D представлены диаграммы смоделированного медианного (5<sup>ый</sup>-95<sup>ый</sup> процентиль) профиля концентрации арипипразола во времени после текущей или альтернативной схемы инициации с последующим введением 400 мг внутримышечной депо-дозы каждые 28 дней. Оттенки представляют собой 5<sup>ый</sup>-95<sup>ый</sup> процентиля.

[0017]

[Фиг. 5] На Фигурах 5А и 5В представлены диаграммы смоделированных медианных 5<sup>го</sup>, 25<sup>го</sup>-75<sup>го</sup> и 95<sup>го</sup> процентилей фармакокинетических профилей после введения текущей или альтернативной схемы инициации объектам, уже стабилизированным при пероральном приеме 20 мг арипипразола. Оттенки и пунктирные линии представляют собой 5<sup>ый</sup>, 25<sup>ый</sup>-75<sup>ый</sup> и 95<sup>ый</sup> процентиля соответственно.

[0018]

[Фиг. 6] На Фигурах 6А и 6В представлены диаграммы смоделированных медианных профилей концентрации арипипразола во времени, коробчатые диаграммы для  $C_{max}$  после схем инициации Абилифай Мейнтена(R) у быстрых и медленных метаболитаторов CYP2D6. На коробчатой диаграмме показаны 5<sup>ый</sup>, 25<sup>ый</sup>, медианный, 75<sup>ый</sup> и 95<sup>ый</sup> процентиля  $C_{max}$ .

[0019]

[Фиг. 7] На Фигурах 7А и 7В представлены диаграммы смоделированных медианных профилей концентрации арипипразола во времени и коробчатые диаграммы  $C_{max}$  после схемы инициации Абилифай Мейнтена(R) у быстрых и медленных метаболитаторов, уже стабилизированных при пероральном приеме арипипразола. На коробчатой диаграмме показаны 5<sup>ый</sup>, 25<sup>ый</sup>, медианный, 75<sup>ый</sup> и 95<sup>ый</sup> процентиля  $C_{max}$ .

[0020]

[Фиг. 8] На Фигурах 8А-8D представлены диаграммы смоделированных медианных фармакокинетических профилей после инициации и повторной инициации с текущей или альтернативной схемой инициации через 5 недель после предыдущей внутримышечной депо-дозы.

[0021]

[Фиг. 9] На Фигурах 9А-9D представлены диаграммы смоделированных медианных фармакокинетических профилей после инициации и повторной инициации с текущей или альтернативной схемой инициации через 6 недель после предыдущей внутримышечной депо-дозы.

[0022]

[Фиг. 10] На Фигуре 10 показаны смоделированные и наблюдаемые концентрации арипипразола после перорального и внутримышечного депо-введения арипипразола в ягодичную мышцу с задачей поддержки определения терапевтического окна.

[0023]

[Фиг. 11] На Фигуре 11 представлена диаграмма профилей концентрации композиции арипипразола в плазме во времени после введения однократной дозы 780 мг

(N=18) или 1200 мг (N=13) арипипразола длительного действия в форме инъекций и средней концентрации в плазме после введения однократной дозы 400 мг Абилифай Мейнтена(R) в ягодичную мышцу пациентов с шизофренией. Заштрихованная область представляет собой прогнозируемую модель 5<sup>ый</sup>-95<sup>ый</sup> процентиль ФК профиля после схемы инициации 20 мг перорально+2 × 400 мг в/м Мейнтена(R) в ягодичную мышцу.

[0024]

[Фиг. 12] На Фигуре 12 представлены диаграммы профилей среднего значения (SD) концентрации арипипразола в плазме во времени после введения однократной дозы 780 мг (N=18) или 1200 мг (N=13) арипипразола 2М длительного действия в форме инъекций, готового к применению, в ягодичную мышцу пациентов с шизофренией.

[0025]

[Фиг. 13] На Фигуре 13 показаны наблюдаемые концентрации арипипразола в плазме через неделю после первой внутримышечной депо-инъекции. В прямоугольнике представлены концентрации в плазме, превышающие 534 нг/мл в течение 2 недель при 10-20 пероральных перекрытиях после первой в/м инъекции.

#### **Описание вариантов осуществления**

[0026]

Используемый в настоящем описании объект единственного числа относится к одному или более объектам, например, «соединение» относится к одному или более соединениям или, по меньшей мере, одному соединению, если не указано иначе. Таким образом, термины единственного числа, «один или более» и «по меньшей мере, один» используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0027]

Используемый в настоящем описании термин «приблизительно» означает примерно, в интервале, приближенно или приблизительно. Когда термин «приблизительно» используется в сочетании с числовым диапазоном, он модифицирует этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных числовых значений. Как правило, термин «приблизительно» используется в настоящем описании для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением 5%.

[0028]

Используемый в настоящем описании термин «лечить», «лечащий» или «лечение», когда он используется в сочетании с нарушением или состоянием, включает любой эффект, например, ослабление, снижение, модулирование, облегчение или устранение, который приводит к улучшению нарушения или состояния. Улучшение или снижение степени тяжести любого симптома нарушения или состояния можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящее время способы или депо-составы можно использовать для лечения шизофрении и биполярного расстройства I типа в качестве поддерживающей монотерапии. В дополнительных вариантах осуществления раскрытые в настоящее время способы или депо-составы можно использовать для лечения

шизофрении, неотложного лечения маниакальных и смешанных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа, большого депрессивного расстройства (БДР), раздражительности при расстройстве аутистического спектра и синдрома Туретта.

[0029]

Используемый в настоящем описании термин «млекопитающее» относится к одомашненным животным (например, собакам, кошкам и лошадям) и людям. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее является человеком.

[0030]

Варианты осуществления:

Без ограничения, некоторые варианты осуществления изобретения включают:

[0031]

1. Способ инициации дозы для лечения арипипразолом у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий:

введение пациенту двух отдельных инъекций внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола, в котором каждая инъекция содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг арипипразола в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц и однократную дозу перорального арипипразола, в котором стадия введения происходит в первый день лечения.

[0032]

2. Способ по варианту осуществления 1, в котором каждая из двух отдельных инъекций включает 400 мг арипипразола.

[0033]

3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, дополнительно включающий после первого дня лечения введение однократной ежемесячной поддерживающей инъекции в/м депо-состава арипипразола.

[0034]

4. Способ по варианту осуществления 3, в котором однократная ежемесячная поддерживающая инъекция выбрана из приблизительно 300 мг и приблизительно 400 мг в/м депо-состава арипипразола.

[0035]

5. Способ по варианту осуществления 3, в котором, когда пациент является медленным метаболизатором CYP2D6 или принимает сопутствующие ингибиторы CYP3A4 или ингибиторы CYP2D6 в течение более 14 дней, однократная ежемесячная поддерживающая инъекция выбрана из 160 мг и 200 мг в/м депо-состава арипипразола.

[0036]

6. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-5, в котором две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в отдельные места инъекции ягодичной мышцы пациента.

[0037]

7. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-5, в котором две

отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в места инъекции ягодичной и дельтовидной мышц пациента.

[0038]

8. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-5, в котором две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в отдельные места инъекции дельтовидной мышцы пациента.

[0039]

9. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-8, в котором пациент страдает шизофренией.

[0040]

10. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-8, в котором пациент страдает биполярным расстройством I типа.

[0041]

11. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-10, в котором однократная доза перорального арипипразола находится в диапазоне от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг арипипразола.

[0042]

12. Способ по варианту осуществления 11, в котором однократная доза перорального арипипразола находится в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг.

[0043]

13. Способ по варианту осуществления 11, в котором однократная доза перорального арипипразола составляет 20 мг.

[0044]

14. Способ по варианту осуществления 11, в котором однократная доза перорального арипипразола составляет 10 мг.

[0045]

15. Способ по варианту осуществления 1, в котором, когда пациент является медленным метаболизатором C<sub>Y</sub>2D<sub>6</sub>, каждая из двух отдельных инъекций содержит приблизительно 300 мг арипипразола и однократная доза перорального арипипразола составляет приблизительно 20 мг.

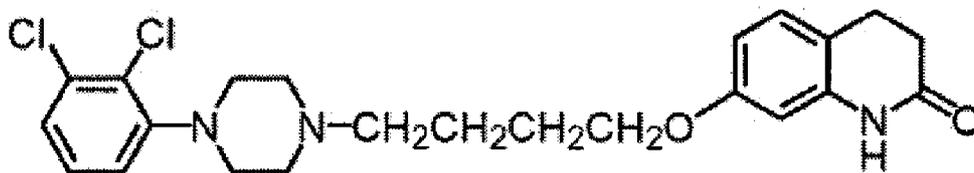
[0046]

Настоящее раскрытие относится к альтернативной схеме инициации, состоящей из двух отдельных введений внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола вместе с более коротким пероральным перекрытием. Например, моделирование альтернативной схемы инициации двух 400 мг инъекций внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола (например, Абилифай Мейнтена(R)) в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц вместе с однократной 20 мг дозой перорального арипипразола в первый день лечения, как показано, является достаточным и альтернативная схема инициации может быть дополнительным вариантом для инициации, например, Абилифай Мейнтена(R).

[0047]

Арипипразол представляет собой 7-[4-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил. Эмпирическая формула представляет собой  $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ , и его молекулярная масса составляет 448,38. Химическая структура представляет собой:

[Хим. 1]



[0048]

Используемая в настоящем описании ссылка на арипипразол относится к арипипразолу или его соли, кристаллической форме арипипразола или его соли. Арипипразол или его соль могут быть в форме моногидрата (гидрат А арипипразола) или в различных безводных формах, которые, как известно, существуют в форме безводного кристаллического вещества В, безводного кристаллического вещества С, безводного кристаллического вещества D, безводного кристаллического вещества Е, безводного кристаллического вещества F и безводного кристаллического вещества G. Все эти кристаллические формы можно использовать в виде арипипразола или его соли в препарате для инъекций настоящего раскрытия, и кроме того, например, арипипразол представляет собой форму моногидрата.

[0049]

Фармацевтическая композиция, содержащая арипипразол, известна как антипсихотическое средство, пригодное для лечения шизофрении и биполярного расстройства типа I.

[0050]

Традиционная схема дозирования арипипразола

[0051]

Традиционная схема дозирования арипипразола включает рекомендуемую начальную и поддерживающую дозу Абилифай Мейнтена(R), которая составляет 300 мг или 400 мг ежемесячно (не ранее, чем через 26 дней после предыдущей инъекции). Для пациентов, которые никогда не принимали арипипразол, у пациента устанавливают переносимость перорального арипипразола до лечения инициации Абилифай Мейнтена(R). Вследствие периода полувыведения перорального арипипразола полная оценка переносимости может занять до 2 недель.

[0052]

После первой инъекции Абилифай Мейнтена(R) вводится пероральный арипипразол (от 10 мг до 20 мг) в течение 14 последующих дней для достижения терапевтических концентраций арипипразола в течение инициации терапии. Для пациентов, уже

стабилизированных при приеме другого перорального антипсихотического средства (и известных своей переносимостью арипипразола), после первой инъекции Абилифай Мейнтена(R) продолжается лечение антипсихотическим средством в течение 14 последующих дней для поддержания терапевтических концентраций антипсихотического средства в течение инициации терапии.

[0053]

Если есть нежелательные реакции с дозировкой 400 мг, можно рассмотреть возможность снижения дозировки до 300 мг один раз в месяц.

[0054]

Таким образом, одобренная в настоящее время схема инициации включает однократную в/м инъекцию внутримышечного депо-состава арипипразола вместе с ежедневным пероральным приемом таблеток арипипразола (от 10 до 20 мг) в течение 14 последующих дней.

[0055]

Ссылка в настоящем описании на внутримышечный депо-состав арипипразола относится к Абилифай Мейнтена(R) (арипипразол), информация о назначении инъекционной суспензии с пролонгированным высвобождением для внутримышечного применения, первоначальное одобрение в США: 2002 г., пересмотрено: 6/2020.

[0056]

Альтернативная схема дозирования арипипразола

[0057]

Настоящее раскрытие относится к альтернативной схеме инициации или дозе инициации, включающей введение двух отдельных инъекций от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг внутримышечного депо-состава арипипразола (Абилифай Мейнтена(R)) в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц вместе с однократной пероральной дозой арипипразола в первый день лечения. Однократная пероральная доза арипипразола находится в диапазоне от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг; например, однократная пероральная доза арипипразола находится в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг. Эта альтернативная схема инициации предоставляет вариант для первой дозы или дозы инициации внутримышечного депо-состава арипипразола. Поддерживающая дозировка остается неизменной; например, поддерживающая доза следует за однократными ежемесячными инъекциями в дальнейшем 400 мг или 300 мг в/м депо-состава арипипразола. Как и в случае с традиционной схемой инициации дозы, альтернативная схема инициации применима к местам введения как к дельтовидной мышце, так и к ягодичной мышце.

[0058]

Настоящее раскрытие использует две отдельные инъекции внутримышечного депо-состава арипипразола с дозой в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг арипипразола. Например, в способах настоящего раскрытия пациенту вводят две отдельные 400 мг инъекции внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола в

отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц, при этом введение осуществляют в первый день лечения. В некоторых вариантах осуществления две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в отдельные места инъекции ягодичной мышцы или отдельные места инъекции дельтовидной мышцы пациента. В дополнительном варианте осуществления две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в место инъекции ягодичной и дельтовидной мышц пациента. Кроме того, пациент страдает шизофренией и, например, пациент страдает биполярным расстройством I типа.

[0059]

Обоснование выбора дозы альтернативной схемы инициации основано на моделировании популяционной фармакокинетической(их) модели(ей) (попФК). Считалось, что диапазон схем инициации доз сокращает продолжительность перекрытия при пероральном дозировании с первой в/м депо-инъекцией при сохранении медианных концентраций в пределах ранее определенного терапевтического окна и аналогичен таковым в одобренной в настоящее время схеме инициации дозы (т. е. медиана, от 25-го до 75-го и от 5-го до 95-го процентилей концентрации). Основываясь на результатах моделирования, рекомендуемая доза для альтернативной схемы инициации находится в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг и в некоторых вариантах осуществления составляет, например, две 400 мг инъекции внутримышечного депо-состава арипипразола в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц вместе с однократной дозой перорального арипипразола в первый день лечения, например, однократная доза перорального арипипразола находится в диапазоне от приблизительно 2 мг до 30 мг арипипразола и, например, составляет однократную 20 мг дозу перорального арипипразола.

[0060]

Клинические фармакологические исследования

[0061]

Цель клинических фармакологических исследований состояла в том, чтобы установить начальную схему из двух инъекций для инъекционного арипипразола пролонгированного действия один раз в месяц, чтобы избежать необходимости в 14-дневном пероральном приеме арипипразола во время начального лечения с использованием ФК-моделирования и подхода, основанного на моделировании.

[0062]

Способы

[0063]

Ранее разработанная модель попФК (Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research, Aripiprazole IM Depot Formulation: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (Application No. 202971s000) 2012)), которая может адекватно охарактеризовать ФК арипипразола после перорального введения и количество в/м депо-инъекций в ягодичную мышцу, была расширена за счет включения места инъекции в

дельтовидную мышцу. Конечная модель была разработана с использованием ФК данных из 7 клинических исследований после перорального введения и в/м депо-инъекций (как в ягодичные, так и в дельтовидные мышцы). В конечный набор данных для анализа были включены в общей сложности 8214 концентраций арипипразола (введение 16% перорально, 65% ягодичная мышца, 16% дельтовидная мышца и 3% трицепсы или бедро) от 817 объектов. Прогнозируемая эффективность конечной модели оценивалась с помощью визуальной оценки точности прогноза с поправкой на прогнозирование (pcVPC).

[0064]

Конечную модель попФК использовали для моделирования и оценки ряда схем инициации дозы с более коротким пероральным перекрытием после первой в/м депо-инъекции для определения схемы, которая: (1) остается в пределах ранее установленного терапевтического окна, соответствующего нижней границе смоделированных медианных минимальных концентраций арипипразола в равновесном состоянии ( $C_{min, ss}$ ) после ежедневного введения 10 мг перорального арипипразола (94,0 нг/мл) и 95<sup>ому</sup> перцентилю максимальных концентраций арипипразола в равновесном состоянии ( $C_{max, ss}$ ) после ежедневного введения самой высокой одобренной пероральной дозы арипипразола 30 мг (741 нг/мл); и (2) приводит к концентрациям в плазме крови, сходным (т. е. медиана, от 25-го до 75-го и от 5-го до 95-го перцентилей концентрации) с таковыми при одобренной в настоящее время начальной схеме инициации с одной инъекцией (одна 400 мг инъекция арипипразола один раз в месяц вместе с 14 днями перорального приема арипипразола [от 10 до 20 мг]).

[0065]

Краткое изложение моделирования и имитации попФК для поддержки альтернативной схемы инициации предоставлено в заголовке раздела «Моделирование попФК» ниже. Моделирование профилей концентрации арипипразола в плазме во времени после введения альтернативной схемы инициации объектам в отсутствие и с предварительной стабилизацией пероральным арипипразолом (в заголовках разделов «Альтернативная схема инициации без предварительной стабилизации пероральным арипипразолом» и «Альтернативная схема инициации с предварительной стабилизацией пероральным арипипразолом» ниже) для быстрых или медленных метаболизаторов цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) (в заголовке раздела «Объекты, которые являются медленными метаболизаторами CYP2D6» ниже), и в ситуациях после пропущенных поддерживающих доз также представлены в этом модуле (в заголовке раздела «Пропущенная поддерживающая в/м депо-доза» ниже).

[0066]

Пероральный состав арипипразола

[0067]

Арипипразол представляет собой психотропное средство, которое является доступным в виде пероральных таблеток (арипипразол). В некоторых вариантах осуществления пероральные таблетки арипипразола являются доступными, например, в

дозировке 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг и 30 мг. Неактивные ингредиенты в пероральных таблетках, например, включают кукурузный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу, моногидрат лактозы, стеарат магния и микрокристаллическую целлюлозу. Красители могут включать, например, оксид железа (желтый или красный) и FD&C Синий № 2. Аллюминиевый лак.

[0068]

Арипипразол хорошо всасывается после приема таблетки, при этом пиковые концентрации в плазме достигаются, например, в пределах от 3 часов до 5 часов; абсолютная биодоступность таблетированного состава при пероральном приеме представляет собой приблизительно 87%. Пероральные таблетки арипипразола можно принимать независимо от приема пищи. Например, введение 15 мг пероральной таблетки арипипразола со стандартной пищей с высоким содержанием жиров не оказывало существенного влияния на  $C_{max}$  или AUC арипипразола или его активного метаболита, дегидроарипипразола, но задерживало  $T_{max}$  на 3 часа для арипипразола и на 12 часов для дегидроарипипразола.

[0069]

Арипипразол метаболизируется главным образом тремя путями биотрансформации: дегидрированием, гидроксилированием и N-деалкилированием. Согласно исследованиям *in vitro*, ферменты CYP3A4 и CYP2D6 ответственны за дегидрирование и гидроксилирование арипипразола, и N-деалкилирование катализируется CYP3A4. Арипипразол является преобладающим компонентом в системном кровотоке. В равновесном состоянии дегидроарипипразол, активный метаболит, составляет приблизительно 40% от AUC арипипразола в плазме.

[0070]

После однократного перорального приема [14C]-меченного арипипразола приблизительно 25% и 55% введенной радиоактивности выводилось с мочой и калом соответственно. Менее 1% неизмененного арипипразола выводилось с мочой и приблизительно 18% пероральной дозы выводилось в неизмененном виде с калом.

[0071]

Настоящее раскрытие использует пероральную таблетку арипипразола в однократной пероральной дозе, выбранной от 2 мг до 30 мг, такой как однократные пероральные дозы 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг и 30 мг арипипразола. В некоторых вариантах осуществления однократная пероральная доза находится в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг арипипразола, например, приблизительно 20 мг арипипразола. В некоторых вариантах осуществления однократная пероральная доза выбрана из 10 мг и 20 мг арипипразола. В дополнительных вариантах осуществления однократная пероральная доза составляет 20 мг арипипразола.

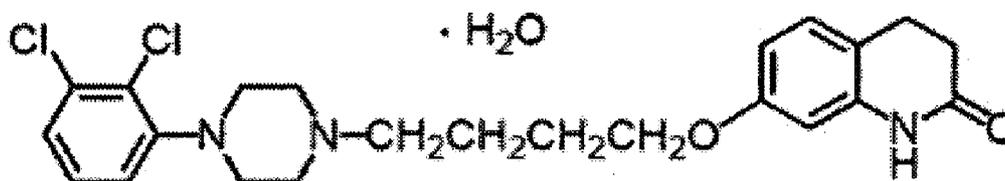
[0072]

Внутримышечный депо-состав арипипразола

[0073]

В некоторых вариантах осуществления внутримышечный депо-состав арипипразол содержит моногидрат арипипразола; моногидрат арипипразола представляет собой 7-[4-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила моногидрат. Эмпирическая формула представляет собой  $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$ , и его молекулярная масса составляет 466,40. Химическая структура представляет собой:

[Хим. 2]



[0074]

Например, в некоторых вариантах осуществления внутримышечный (в/м) депо-состав арипипразола представляет собой суспензию для инъекций с пролонгированным высвобождением в дозировке 400 мг или 300 мг в предварительно заполненных двухкамерных шприцах и виалах с дозировкой 400 мг или 300 мг. Указанные на этикетке дозировки рассчитаны на основе безводной формы (арипипразол). В некоторых вариантах осуществления неактивные ингредиенты (на вводимую дозу) для продуктов с дозировкой 400 мг и 300 мг соответственно включают карбоксиметилцеллюлозу натрия (16,64 мг и 12,48 мг), маннит (83,2 мг и 62,4 мг), одноосновный фосфат натрия моногидрат (1,48 мг и 1,11 мг) и гидроксид натрия (регулятор pH). В дополнительных вариантах осуществления можно использовать суспензию для инъекций с пролонгированным высвобождением в дозировке 400 мг или 300 мг в предварительно заполненных двухкамерных шприцах и в виалах с дозировкой 400 мг или 300 мг для корректировки дозировки; то есть у пациентов, которые являются медленными метаболиторами CYP2D6, и у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы CYP3A4 или ингибиторы CYP2D6. Корректировка дозировки для 200 мг и 160 мг может быть достигнута путем применения виал с дозировкой 300 мг или 400 мг для внутримышечной инъекции в дельтовидную или ягодичную мышцы для пациентов, принимающих ингибиторы CYP2D6, ингибиторы CYP3A4 или CYP3A4 более 14 дней. В настоящее время раскрытый в/м депо-состав арипипразола, Абилифай Мейнтена(R), для суспензии в форме с пролонгированным высвобождением описан в патентах США № 7807680, 8030313, 8338427, 8338428, 8399469, 8722679, 8759351, 8993761, 9089567 и 10525057; все из которых включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

[0075]

В некоторых вариантах осуществления активность внутримышечного депо-состава арипипразола предположительно, в первую очередь, обусловлена исходным лекарственным средством, арипипразолом и, в меньшей степени, его основным метаболитом, дегидроарипипразолом, который, как было показано, обладает сродством к

рецепторам D<sub>2</sub>, подобным исходному лекарственному средству и составляет приблизительно 29% экспозиции исходного лекарственного средства в плазме.

[0076]

Абсорбция арипипразола в системный кровоток является медленной и пролонгированной после внутримышечной инъекции вследствие низкой растворимости частиц арипипразола. После однократного введения дозы внутримышечного депо-состава арипипразола в дельтовидную и ягодичную мышцы степень абсорбции ( $AUC_t$ ,  $AUC_\infty$ ) арипипразола была одинаковой для обоих мест инъекции, но скорость абсорбции ( $C_{max}$ ) была на 31% выше после введения в дельтовидную мышцу по сравнению с ягодичной. Однако в равновесном состоянии  $AUC$  и  $C_{max}$  были одинаковыми для обоих мест инъекции. После многократных внутримышечных доз концентрации арипипразола в плазме постепенно повышаются до максимальных концентраций в плазме при медиане  $T_{max}$  приблизительно 5-7 дней для ягодичной мышцы и приблизительно 4 дня для дельтовидной мышцы. После введения в ягодичную мышцу средний наблюдаемый конечный период полувыведения арипипразола составлял приблизительно 29,9 дней и приблизительно 46,5 дней после многократных инъекций для каждой 4-недельной инъекции внутримышечного депо-состава арипипразола 300 мг и 400 мг соответственно. Равновесные концентрации для типичного объекта были достигнуты к четвертой дозе для обоих мест введения. Приблизительные дозопропорциональные увеличения экспозиции арипипразола и дегидроарипипразола наблюдались после каждых четырех недельных инъекций внутримышечного депо-состава арипипразола 300 мг и 400 мг.

[0077]

Элиминация арипипразола происходит в основном за счет метаболизма в печени с участием двух изоферментов P450, CYP2D6 и CYP3A4. Арипипразол не является субстратом ферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2E1. Арипипразол также не подвергается прямому глюкуронированию.

[0078]

Настоящее раскрытие использует две отдельные инъекции внутримышечного депо-состава арипипразола с дозой в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг арипипразола, и кроме того, например, каждая из двух инъекций внутримышечного депо-состава арипипразола содержит дозу 300 мг или 400 мг арипипразола. Например, в способах настоящего раскрытия пациенту вводят две отдельные 300 мг или 400 мг инъекции внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц, при этом введение осуществляют в первый день лечения. В некоторых вариантах осуществления две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в отдельные места инъекции ягодичной мышцы или в отдельные места инъекции дельтовидной мышцы пациента. В дополнительном варианте осуществления две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в место инъекции ягодичной и дельтовидной мышц пациента. Кроме того, пациент страдает шизофренией и, например, пациент страдает биполярным расстройством I типа.

## Примеры

[0079]

Терапевтическое окно и концентрации арипипразола в плазме во время инициации дозы с альтернативной схемой инициации

[0080]

Ранее предложенное терапевтическое окно, соответствующее нижней границе смоделированных медианных минимальных концентраций арипипразола в равновесном состоянии ( $C_{min, ss}$ ) после ежедневного приема 10 мг перорального арипипразола (94,0 нг/мл) и консервативной верхней границе смоделированного 75-го перцентиля максимальных концентраций арипипразола в равновесном состоянии ( $C_{max, ss}$ ) после ежедневного приема самой высокой одобренной пероральной дозы арипипразола 30 мг (534 нг/мл), представлено на Фигуре 10. Статистические данные, относящиеся к имитационным моделям в данном раскрытии, представлены медианой, от 25-го до 75-го и от 5-го до 95-го перцентилей концентрации. Таким образом, для прямого сравнения этих имитационных моделей с ранее предложенным терапевтическим окном (Фигура 10) горизонтальная базисная линия, обозначающая 95-ый перцентиль ранее смоделированных концентраций  $C_{max, ss}$  после ежедневного приема 30 мг перорального арипипразола (741 нг/мл), добавляется к имитационным моделям, представленным в данном раскрытии.

[0081]

На основе имитационных моделей, предоставленных в заголовке «Результаты моделирования» ниже, концентрации арипипразола во время инициации дозы могут достигать 95-го перцентиля ранее смоделированных концентраций  $C_{max, ss}$  после ежедневного приема 30 мг перорального арипипразола (741 нг/мл), таким образом, предоставлена следующая подтверждающая информация вместо данных клинических исследований:

[0082]

- Наблюдаемые данные ФК и безопасности у подгруппы объектов в этом исследовании с концентрациями арипипразола в плазме, которые находились в пределах от 5-го до 95-го перцентилей смоделированных концентраций после введения предложенной альтернативной схемы инициации, были оценены и предоставлены в заголовке «Сравнение и анализ результатов в различных исследованиях» ниже. В целом, профиль безопасности этих объектов соответствовал известному профилю безопасности Абилифай Мейнтена(R).

[0083]

- Концентрации арипипразола, превышающие как 75-ый, так и 95-ый перцентили смоделированной  $C_{max, ss}$  при пероральном приеме 30 мг, наблюдались и хорошо переносились в ходе ранее представленного исследования безопасности и эффективности фазы 3 (clinicaltrials.gov идентификатор: NCT00705783, под заголовком «Intramuscular Depot Formulation of Aripiprazole as Maintenance Treatment in Patients with Schizophrenia (ASPIRE)»). Концентрации в плазме, превышающие эти уровни во время инициации дозы, выделены на Фигуре 13. На Фигуре 13 SD равно стандартному отклонению.

[0084]

Краткое изложение результатов отдельных исследований

[0085]

Популяционный ФК анализ проводили для расширения ранее представленной модели попФК для включения места инъекции дельтовидной мышцы и выполнения моделирования для изучения прогнозируемых концентраций в плазме после введения альтернативной схемы инициации в места инъекции как дельтовидной, так и в ягодичной мышц. Краткое изложение конечной комбинированной модели попФК предоставлено ниже под заголовком «попФК». Краткое изложение результатов исследования фазы 1 однократной восходящей дозы для определения ФК, безопасности и переносимости после введения в ягодичную мышцу однократной высокой дозы состава арипипразола LAI, которое предоставлено ниже под заголовком «попФК».

[0086]

Моделирование попФК: популяционный фармакокинетический анализ арипипразола после перорального введения и внутримышечной инъекции в ягодичную или дельтовидную мышцу у взрослых объектов

[0087]

В конечный набор данных для комбинированного анализа были включены в общей сложности 8214 концентраций арипипразола (введение 16% перорально, 65% ягодичная мышца, 16% дельтовидная мышца и 3% трицепсы или бедро) от 817 объектов. Фармакокинетические данные, включенные в этот анализ, состояли из данных, включенных в предыдущий отчет попФК, также как концентрации арипипразола после инъекций в дельтовидную или ягодичную мышцу из 2 дополнительных исследований, проведенных для поддержки добавления дельтовидной мышцы в качестве места введения.

[0088]

Модель представляла собой 3-частевую модель с сигмовидной абсорбцией для перорального введения ( $K_a$ ) и абсорбцией 1-го порядка для в/м (в основном ягодичного) введения ( $IMK_a$ ).

[0089]

Конечная комбинированная модель включала место инъекции дельтовидной мышцы в ранее разработанную модель путем добавления депо части дельтовидной мышцы с отдельной константой скорости абсорбции ( $DK_a$ ) к исходной модели. Никакое дополнительное структурное изменение или ковариантный анализ не проводили. Диаграмма структуры конечной комбинированной модели представлена на Фигуре 1 с обновлениями исходной модели для включения места инъекции дельтовидной мышцы, показанное пунктирными линиями. На Фигуре 1 используются следующие сокращения: СМТ=часть;  $DK_a$ =константа скорости абсорбции 1-го порядка при в/м введении в дельтовидную мышцу;  $F_{относительная}$ =относительная биодоступность;  $IMK_a$ =константа скорости абсорбции 1-го порядка при в/м введении в ягодичную мышцу;  $K_a$ =константа скорости абсорбции 1-го порядка при пероральном введении;  $R_1$ =интенсивность дозы в

части абсорбции при пероральном введении;  $V_c$ =видимый центральный объем распределения;  $V_{p1}$ =объем распределения в периферической части 1;  $V_{p2}$ =объем распределения в периферической части 2;  $Q_1$ =межчастевой клиренс 1;  $Q_2$ =межчастевой клиренс 2. Конечная модель по ФК представляла собой линейную 3-частевую ФК модель, в которой используется сигмовидная абсорбция при пероральном введении и отдельная абсорбция 1-го порядка для в/м инъекций арипипразола в ягодичную и дельтовидную мышцы один раз в месяц.

[0090]

Все популяционные ФК параметры были зафиксированы на значениях, оцененных в исходной модели для перорального введения и введения в ягодичную мышцу, за исключением  $D_{Ka}$ , которая была оценена с использованием данных после введения в дельтовидную мышцу. Межиндивидуальная вариабельность (МИВ) для константы скорости абсорбции ( $K_a$ ) при пероральном введении была зафиксирована на значении, оцененном в исходной модели, в то время как МИВ для клиренса ( $CL$ ), центральный объем распределения ( $V_c$ ) и константы скорости абсорбции первого порядка после в/м инъекций ( $IMK_a$  и  $D_{Ka}$ ) оценивали или переоценивали с использованием конечного набора данных для комбинированного анализа.

[0091]

Предполагалось, что ковариантный эффект остался таким же, как и в исходной модели и что влияние пола и индекса массы тела (ИМТ) на  $IMK_a$ , оцененное по данным после в/м инъекции в основном в большую ягодичную мышцу, также присутствует для инъекции в дельтовидную мышцу. Никакой дополнительный ковариантный анализ не проводили. Определение параметров и значения конечной комбинированной модели представлены в Таблице 1 ниже:

[0092]

[Таблица 1]

| <b>ТАБЛИЦА 1</b>   |                |   |                        |            |                   |
|--|----------------|---|------------------------|------------|-------------------|
| <b>Оценка параметров конечной комбинированной модели</b> |                |   |                        |            |                   |
| <b>Параметр</b>  | <b>Единица</b> | <b>Определение</b>  | <b>Оценка</b>          | <b>RSE</b> | <b>Сокращение</b> |
|  |                |   |                        | <b>%</b>   | <b>%</b>          |
| <b>R1</b>  | мг/ч           | Интенсивность дозы в части абсорбции при пероральном введении | 9,33<br>Фиксированная  |            |                   |
| <b>Ka</b>  | 1/ч            | Константа скорости абсорбции 1-го порядка при пероральном     | 0,540<br>Фиксированная |            |                   |

|                                 |     |  |                         |  |  |
|---------------------------------|-----|--|-------------------------|--|--|
|                                 |     | введении   |                         |  |  |
| <b>CL</b>                       | л/ч | Видимый клиренс для объектов, которые не являются медленными метаболиторами CYP2D6 | 3,71<br>Фиксированная   |  |  |
| <b>CL<sub>pm</sub></b>          | л/ч | Видимый клиренс для объектов, которые являются медленными метаболиторами CYP2D6    | 1,88<br>Фиксированная   |  |  |
| <b>CL<sub>INH2</sub><br/>D6</b> | -   | Пропорциональное изменение в CL в присутствии эффективного ингибитора CYP2D6       | -0,511<br>Фиксированная |  |  |
| <b>CL<sub>INH3</sub><br/>A4</b> | -   | Пропорциональное изменение в CL в присутствии эффективного ингибитора CYP3A4       | -0,237<br>Фиксированная |  |  |
| <b>V<sub>c</sub></b>            | л   | Видимый центральный объем распределения  | 93,4<br>Фиксированная   |  |  |
| <b>Q1</b>                       | л/ч | Межчастевой клиренс 1  | 0,591<br>Фиксированная  |  |  |
| <b>V<sub>p1</sub></b>           | л   | Объем распределения в периферической части 1                                       | 118<br>Фиксированная    |  |  |
| <b>Q2</b>                       | л/ч | Межчастевой клиренс 2  | 28,8<br>Фиксированная   |  |  |

|   |     |   |                                   |      |     |
|---|-----|---|-----------------------------------|------|-----|
|   |     |   | ная                               |      |     |
| <b>Vp2</b>  | л   | Объем распределения в периферической части 2                                    | 134<br>Фиксированная              |      |     |
| <b>IMKa</b>   | 1/ч | Константа скорости абсорбции 1-го порядка при в/м введении в ягодичную мышцу    | 0,000904<br>Фиксированная         |      |     |
| <b>DKa</b>  | 1/ч | Константа скорости абсорбции 1-го порядка при в/м введении в дельтовидную мышцу | 0,000776                          | 6,2% |     |
| <b>IMKa_VM I</b>  | -   | Влияние VM I на IM Ka: эффективность для (VM I/28)                              | -0,975<br>Фиксированная           |      |     |
| <b>IMKa_му ж</b>  | -   | Пропорциональный сдвиг IM Ka для мужчин   | 0,346<br>Фиксированная            |      |     |
| <b>Fотносит</b>   | -   | Относительная биодоступность для в/м депо                                       | 1,48<br>Фиксированная             |      |     |
| <b>Случайный эффект: Межиндивидуальная вариабельность (CV%)</b> |     |   |                                   |      |     |
| <b>Ka</b>   | -   | МИВ для перорального Ka   | 0,434<br>(65,9%)<br>Фиксированная | -    | 77% |
| <b>CL и CLpm</b>  | -   | МИВ для видимого клиренса для всех объектов                                     | 0,153<br>(39,1%)                  | 6,1% | 8%  |
| <b>Vc</b>   | -   | МИВ для Vc  | 2,18 (148%)                       | 2,5% | 44% |
| <b>IMKa</b>   | -   | МИВ для IMKa при введении в ягодичную   | 0,359<br>(60,0%)                  | 7,7% | 24% |

|   |   |  |                   |           |     |
|---|---|--|-------------------|-----------|-----|
|   |   | мышцу  |                   |           |     |
| <b>DKa</b>                                  | - | МИВ для МКa при введении в дельтовидную мышцу        | 0,237<br>(48,9%)  | 24,4<br>% | 74% |
| <b>Остаточная вариабельность (%CV)</b>      |   |  |                   |           |     |
| <b>Фаза 1</b>                               | - | Пропорциональная остаточная ошибка для данных фазы 1 | 0,0693<br>(26,3%) | -         | -   |
| <b>Фаза 3</b>                               | - | Пропорциональная остаточная ошибка для данных фазы 3 | 0,0600<br>(24,5%) | -         | -   |
| Минимальное значение целевой функции: 64759 |   |  |                   |           |     |

[0093]

Из Таблицы 1 видно, что %CV представляет собой процентный коэффициент вариации и RSE представляет собой стандартное отклонение относительно среднего значения.

[0094]

Прогнозируемая эффективность конечной комбинированной модели оценивалась с помощью визуальной оценки точности прогноза с поправкой на прогнозирование (pcVPC). pcVPC конечной комбинированной популяционной ФК-модели для мест введения дельтовидной и ягодичной мышц после введения в первый и пятый месяцы представлены на Фигурах 2A-2D. На Фигурах 2A-2D используются следующие сокращения: ДИ=доверительный интервал; и визуальная оценка точности прогноза после 1-ой инъекции в ягодичную мышцу включает ФК данные объектов, которым одновременно вводили пероральный арипипразол. В целом, pcVPC показала хорошую прогнозируемую эффективность конечной комбинированной модели для мест введения дельтовидной и ягодичной мышц, поскольку распределения наблюдаемых данных сравнимы с 5-ым-95-ым перцентилями концентраций имитации на основе модели. В целом, pcVPC подтвердила, что вариабельность, отмеченная в наблюдаемых ФК данных, может быть адекватно описана конечной моделью попФК, поскольку распределения наблюдаемых данных сопоставимы с 90% интервалами прогнозирования имитации на основе модели после однократного и многократного введения в дельтовидные и ягодичные мышцы.

[0095]

Результаты моделирования

[0096]

Конечную комбинированную модель использовали для моделирования профилей концентрации арипипразола в плазме во времени после перорального введения, введения в ягодичную и/или дельтовидную мышцу арипипразола. Для сравнения смоделированных

ФК профилей использовали виртуальную популяцию, состоящую из 817 объектов с демографическими характеристиками, аналогичными объектам, включенным в клинические исследования в конечном наборе данных для анализа (предоставленном в разделе «Модель поФК»), чтобы убедиться, что при моделировании изменяется только режим дозирования. Индивидуальные ФК параметры для объектов в конечном наборе данных для анализа (все назначены как быстрые метаболиты CYP2D6 (БМ), за исключением моделирования объектов медленных метаболитов CYP2D6 [ММ]) были созданы из конечной комбинированной ФК модели и ее конечных оценок параметров. Индивидуальные ФК профили после перорального введения, введения в ягодичную и дельтовидную мышцу арипипразола моделировали с использованием 2-часового интервала отбора проб в течение 24 часов после предыдущей пероральной дозы и каждые 24 часа отбора проб после предыдущей в/м депо-дозы. Полный список всех выполненных моделирований предоставлен на Фигурах 3А-3С.

[0097]

Альтернативная схема инициации без предварительной стабилизации пероральным арипипразолом

[0098]

Было смоделировано несколько вариантов для инициации дозы для оценки времени достижения концентраций в пределах терапевтического окна, как предоставлено выше в разделе «Терапевтическое окно и концентрации арипипразола в плазме во время инициации дозы с альтернативной схемой инициации». Медиана и 5-ый-95-ый процентиля концентрации смоделированных ФК профилей арипипразола в плазме для одобренной в настоящее время схемы инициации (400 мг с 14 днями от 10 до 20 мг при пероральном приеме) и альтернативной схемы инициации (2 × 400 мг с 1 днем 20 мг при пероральном приеме), вводимых в виде двух отдельных инъекций в места ягодичной и/или дельтовидной мышц, показаны на Фигурах 4А-4Д. На Фигурах 4А-4Д одобренная схема инициации представляла собой от 10 до 20 мг перорально (14 дней) и 400 мг в/м депо (день 1).

[0099]

Основываясь на моделировании, на Фигурах 4А-4Д медиана и 5-ый-95-ый процентиля концентрации ФК профиля арипипразола после введения предложенной альтернативной схемы инициации сравнимы с одобренной схемой инициации 400 мг арипипразола в/м в День 1+от 10 мг до 20 мг перорального арипипразола в течение 14 дней, например:

[0100]

- Медианные ФК профили арипипразола после альтернативной схемы инициации достигают терапевтических уровней (10 мг в день арипипразола  $C_{min, ss}$  94,0 нг/мл) в первый день и после этого остаются выше нижнего порога терапевтического окна.

[0101]

- 95-ый процентиль смоделированных концентраций после предложенной альтернативной схемы инициации сравним или ниже 95-го перцентиля одобренной в

настоящее время схемы и находится в пределах верхней границы терапевтического окна, как обсуждалось выше.

[0102]

- Концентрации в плазме для всех схем превышают ранее использованную консервативную верхнюю границу 75-го перцентиля смоделированной C<sub>max</sub>, ss после ежедневного введения 541 нг/мл, но остаются ниже 95-го перцентиля смоделированной C<sub>max</sub>, ss при пероральном приеме 30 мг (741 нг/мл).

[0103]

- Альтернативная схема инициации не влияет на поддержание концентрации в равновесном состоянии.

[0104]

Альтернативная схема инициации с предварительной стабилизацией пероральным арипипразолом

[0105]

В одобренной инструкции для Абилифай Мейнтена(R) первая доза вводится с сопутствующим пероральным арипипразолом (от 10 до 20 мг) в течение 14 последующих дней взрослым пациентам, стабилизированным пероральным арипипразолом. Таким образом, было выполнено моделирование для прогнозирования и сравнения концентраций в плазме крови в течение 28 дней после введения одобренной в настоящее время и альтернативной схемы инициации у пациентов, стабилизированных 20 мг арипипразола, что является самой высокой типичной пероральной дозой, которую пациент будет получать до инициации лечения с в/м депо арипипразола. Медиана, 5-ый, 25-ый-75-ый и 95-ый перцентили смоделированных ФК профилей арипипразола в плазме для одобренной в настоящее время и альтернативной схемы инициации, вводимой в виде двух отдельных инъекций в ягодичную или дельтовидную мышцу объектам с предварительной стабилизацией при пероральной дозе арипипразола 20 мг представлены на Фигурах 5А и 5В. На Фигурах 5А и 5В одобренная схема инициации представляла собой от 10 до 20 мг перорально (14 дней) и 400 мг в/м депо (День 1). Исходная концентрация в нулевой момент времени представляет собой среднюю концентрацию в равновесном состоянии для объектов, стабилизированных при пероральном приеме 20 мг арипипразола.

[0106]

На основе моделирования медиана и 5-ый-95-ый перцентили концентрации ФК профиля арипипразола после введения альтернативной схемы инициации сравнимы с одобренной схемой инициации при введении объектам, уже стабилизированным при пероральном приеме 20 мг арипипразола:

[0107]

- 95-ый перцентиль смоделированных концентраций после альтернативной схемы инициации сравним или ниже 95-го перцентиля одобренной схемы.

[0108]

- Альтернативная схема инициации не влияет на поддержание концентрации в

равновесном состоянии.

[0109]

Объекты, которые являются медленными метаболиторами CYP2D6

[0110]

У объектов, которые, как известно, являются медленными метаболиторами цитохрома P450 2D6 (CYP2D6 MM), одобренная в настоящее время в/м депо-доза инициации должна быть снижена от 400 до 300 мг вследствие снижения видимого клиренса арипипразола приблизительно на 50%. Таким образом, было проведено моделирование для прогнозирования концентраций арипипразола после введения альтернативной схемы инициации объектам быстрым метаболиторам CYP2D6 (BM) и MM. Сравнение смоделированных медианных профилей концентрации во времени и коробчатых диаграмм максимальных концентраций арипипразола в плазме (C<sub>max</sub>) после однократной дозы 20 мг перорального арипипразола вместе с двумя введениями или 400 мг (объекты CYP2D6 BM и MM), или 300 мг (только объекты CYP2D6 MM) Абилифай Мейнтена(R) в ягодичную или дельтовидную мышцу представлено на Фигурах 6А и 6В. На Фигурах 6А и 6В одобренная схема инициации представляла собой от 10 до 20 мг перорально (14 дней) и 400 мг в/м депо (День 1).

[0111]

Моделирование концентраций в плазме проводили, чтобы также обеспечить сравнение смоделированных медианных профилей концентрации во времени и коробчатых диаграмм C<sub>max</sub> арипипразола после однократной дозы 20 мг перорального арипипразола вместе с двумя введениями или 400 мг (объекты CYP2D6 BM и MM), или 300 мг (только объекты CYP2D6 MM) в/м депо-состава арипипразола в ягодичную или дельтовидную мышцу объектов или пациентов с предшествующей стабилизацией при пероральном приеме 20 мг (BM) или 10 мг (MM) арипипразола. Эти модели представлены на Фигурах 7А и 7В. На Фигурах 7А и 7В одобренная схема инициации составляет от 10 до 20 мг перорально (14 дней) + 400 мг в/м депо (День 1). Исходная концентрация в нулевой момент времени представляет собой среднюю концентрацию в равновесном состоянии для CYP2D6 BM, стабилизированных при пероральном приеме 20 мг арипипразола, и объектов MM, стабилизированных при пероральном приеме 10 мг арипипразола. Для MM предыдущая пероральная доза была снижена наполовину (10 мг вместо 20 мг).

[0112]

Как и ожидалось, моделирование приводило к тому, что у объектов CYP2D6 MM наблюдались более высокие C<sub>max</sub> и экспозиция арипипразола по сравнению с объектами CYP2D6 BM, когда обе группы получали два введения 400 мг в/м депо-состава арипипразола. Таким образом, снижение дозы предложенной схемы от двух 400 мг в/м депо-составов арипипразола до двух 300 мг в/м депо-составов арипипразола вместе с однократной дозой 20 мг перорального арипипразола рекомендуется для известных объектов CYP2D6 MM или пациентов, чтобы обеспечить концентрации после альтернативной схемы инициации, которые сравнимы с одобренными в настоящее время

схемами и остаются в пределах или немного выше терапевтического окна.

[0113]

Пропущенная поддерживающая в/м депо-доза

[0114]

Моделирование проводили для оценки концентраций арипипразола после пропущенной второй, третьей, четвертой или равновесной дозы в/м депо-формы арипипразола, чтобы определить, может ли альтернативная схема инициации применяться в ситуациях, когда одобренная в настоящее время схема инициации требует одновременного перорального приема арипипразола в течение 2 недель с однократной в/м инъекцией депо-состава арипипразола.

[0115]

Сравнение смоделированных медианных концентраций арипипразола в плазме после введения альтернативной схемы инициации или одобренной в настоящее время схемы инициации в ягодичную или дельтовидную мышцу при введении второй или третьей дозы в/м депо-состава арипипразола через 5 недель после предыдущей инъекции представлено на Фигурах 8A-8D. На Фигурах 8A-8D одобренная схема инициации представляла собой от 10 до 20 мг перорально (14 дней) и 400 мг в/м депо (День 1).

[0116]

Сравнение смоделированных медианных концентраций арипипразола в плазме после введения альтернативной схемы инициации или одобренной в настоящее время схемы инициации в ягодичную или дельтовидную мышцу при введении 4-ой или 5-ой (равновесной) дозы через 6 недель после предыдущей инъекции представлено на Фигурах 9A-9D. На Фигурах 9A-9D одобренная схема инициации представляла собой от 10 до 20 мг перорально (14 дней) и 400 мг в/м депо (День 1).

[0117]

Во всех моделированиях введение альтернативной схемы инициации после пропущенного поддерживающего в/м депо приводило к медианным концентрациям арипипразола выше нижнего порога терапевтического окна и сходным с таковым после одобренной схемы инициации.

[0118]

Основываясь на результатах моделирования, альтернативная схема инициации может применяться вместо сопутствующего перорального арипипразола в течение 14 дней вместе с однократной инъекцией в/м депо-состава арипипразола в День 1, если пропущена поддерживающая в/м депо-доза. Такая стратегия лечения после пропущенной дозы соответствует стратегии, указанной в инструкции по применению Абилифай Мейнтена(R).

[0119]

Сравнение и анализы результатов различных исследований

[0120]

Был проведен анализ для оценки наблюдаемых результатов безопасности у подгруппы из 17 объектов клинического исследования фазы I, описанного ниже, с

профилями концентрации в плазме во времени, которые находятся в пределах от 5-го до 95-го перцентилей смоделированных концентраций после введения альтернативной схемы инициации и постоянно выше среднего ФК профиля после однократного введения в ягодичную мышцу 400 мг Абилифай Мейнтена(R). Графическое сравнение всех профилей концентрации арипипразола во времени после однократной дозы 780 мг (N=18) или 1200 мг (N=13) арипипразола LAI в ягодичную мышцу (из предыдущего клинического исследования) с профилями концентрации арипипразола во времени у подгруппы из 17 объектов, выделенными красным цветом, представлено на Фигуре 11. На Фигуре 11 N равно количеству объектов; подгруппа из 17 объектов из исследования с профилями концентрации в плазме во времени, которые находятся в пределах от 5-го до 95-го перцентилей смоделированной концентрации после введения альтернативной схемы инициации и постоянно превышают средний ФК профиль после однократного введения в ягодичную мышцу 400 мг Абилифай Мейнтена(R); и нижний предел количественного определения арипипразола составлял 0,500 нг/мл.

[0121]

Для справки: средний (т. е. нижняя темная горизонтальная линия) профиль концентрации арипипразола в плазме во времени после введения однократной дозы 400 мг Абилифай Мейнтена(R) в ягодичную мышцу и перцентиль от 5-го до 95-го перцентилей смоделированных концентраций (конечная комбинированная модель) после введения альтернативной схемы инициации (20 мг перорально [День 1] + 2×400 мг в/м депо-состава арипипразола [День 1]) в ягодичную мышцу (заштрихованная область) также представлены.

[0122]

Из 17 идентифицированных объектов 7 объектов получали 1200 мг арипипразола LAI, и 10 объектов получали 780 мг арипипразола LAI. Обзор данных по безопасности у этих объектов не выявил каких-либо неожиданных НЯ, и был сделан вывод, что их профиль безопасности соответствовал известному профилю безопасности Абилифай Мейнтена(R).

[0123]

Выводы

[0124]

Моделирование показало, что начальная схема с двумя инъекциями двух введений арипипразола один раз в месяц в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц с однократной 20 мг дозой арипипразола при пероральном приеме в первый день схемы лечения будет: (1) достигать терапевтических концентраций арипипразола в плазме в первый день лечения; (2) поддерживать постоянную клиническую эффективность в течение всего интервала дозирования; (3) приводить к сравнимым концентрациям арипипразола в плазме, таким образом, профилю безопасности, с одобренной в настоящее время (традиционной) схемой инициации; и (4) предоставлять новый вариант инициации, который устраняет необходимость в 14-дневном пероральном приеме таблеток, что потенциально снижает соблюдение режима терапии, связанное с недостаточным лечением

во время фазы инициации лечения.

[0125]

Фаза 1, открытое исследование в параллельных группах с однократной нарастающей дозой для определения фармакокинетики, безопасности и переносимости 2-месячного внутримышечного депо введения арипипразола в ягодичную мышцу у взрослых объектов с шизофренией

[0126]

Это исследование представляло собой открытое многоцентровое исследование в параллельных группах с однократной нарастающей дозой для определения ФК, безопасности и переносимости однократного введения 780 мг (Когорта 1) и 1200 мг (Когорта 2) состава с высокой дозой арипипразола LAI в ягодичную мышцу взрослых объектов с шизофренией. Данные этого исследования являются вспомогательной информацией, поскольку оно оценивалось для случаев, когда концентрации арипипразола в плазме повышались с аналогичной скоростью и достигали уровней, предсказанных при моделировании для альтернативной схемы инициации. В целом, арипипразол LAI хорошо переносился при в/м введении в виде однократной дозы 780 мг и 1200 мг взрослым объектам с шизофренией. В подгруппе из 17 объектов введение арипипразола LAI приводило к более высоким концентрациям арипипразола в плазме, также как к более высоким скоростям абсорбции, что приводило к тому, что профили концентрации арипипразола в плазме во времени находились в пределах от 5-го до 95-го перцентилей смоделированных концентраций после введения предложенной альтернативной схемы инициации и постоянно превышали средний ФК профиль после однократного введения 400 мг Абилифай Мейнтена(R) в ягодичную мышцу (Фигура 1). Данные по безопасности от этой подгруппы объектов были оценены и сопоставлены с известным профилем безопасности Абилифай Мейнтена(R). Более подробная информация об этом анализе предоставлена в разделе, озаглавленном «Сравнение и анализы результатов различных исследований».

[0127]

Арипипразол LAI представлял собой препарат с пролонгированным высвобождением для приема каждые 2 месяца в оцененных уровнях дозы. Увеличение интервала дозирования арипипразола LAI было, в первую очередь, связано с увеличением дозы при сохранении минимальных концентраций арипипразола, которые являются сравнимыми с Абилифай Мейнтена(R), после многократных доз. Арипипразол LAI был разработан с более высокими концентрациями арипипразола в лекарственном продукте (300 мг/мл по сравнению с 200 мг/мл) и незначительными изменениями в наполнителе по сравнению с продаваемым/одобренным в настоящее время Абилифай Мейнтена(R). Среднее распределение частиц арипипразола по размеру и профиль растворения для состава арипипразола LAI были сравнимы с составом Абилифай Мейнтена(R), и ожидалось, что состав будет иметь аналогичный профиль пролонгированного высвобождения по сравнению с одобренным составом Абилифай Мейнтена(R). Средние

(стандартное отклонение [SD]) профили концентрации арипипразола в плазме во времени после введения однократной дозы 780 мг или 1200 мг арипипразола в ягодичную мышцу объектам с шизофренией представлены на Фигуре 12.

[0128]

Краткое изложение данных о ФК параметрах арипипразола после однократного введения однократной дозы 780 мг или 1200 мг арипипразола в ягодичную мышцу у объектов с шизофренией представлено в Таблице 2 ниже.

[0129]

[Таблица 2]

| <b>ТАБЛИЦА 2</b>  |   |  |
|---|---|--|
| <b>Средние (SD) фармакокинетические параметры арипипразола после введения однократной дозы 780 мг или 1200 мг арипипразола длительного действия в форме инъекций в ягодичную мышцу объектов с шизофренией</b> |   |  |
| <b>ФК параметр</b>  | <b>Арипипразол 2М RTU LAI 780 мг (N=18)</b> | <b>Арипипразол 2М RTU LAI 1200 мг (N=13)</b> |
| С <sub>max</sub> (нг/мл)  | 271 (157)                                   | 391 (200)                                    |
| t <sub>max</sub> (день) <sup>a</sup>  | 25,1 (4,07-76,0)                            | 41,0 (6,09-61,9)                             |
| AUC <sub>t</sub> (нг·день/мл)   | 12600 (3710)                                | 23800 (7620)                                 |
| AUC <sub>∞</sub> (нг·день/мл)   | 13400 (4600) <sup>b</sup>                   | 24700 (8080) <sup>c</sup>                    |
| t <sub>1/2</sub> (день)   | 22,1 (16,5) <sup>b</sup>                    | 20,0 (9,2) <sup>c</sup>                      |
| CL/F (мл/день/кг)   | 763 (299) <sup>b</sup>                      | 596 (207) <sup>c</sup>                       |
| С <sub>max</sub> /Доза (нг/мл/день)   | 0,347 (0,201)                               | 0,326 (0,167)                                |
| AUC <sub>t</sub> /Доза ([нг·день/мл]/мг)  | 16,1 (4,75)                                 | 19,8 (6,35)                                  |
| AUC <sub>∞</sub> /Доза ([нг·день/мл]/мг)  | 17,2 (5,90) <sup>b</sup>                    | 20,6 (6,73) <sup>c</sup>                     |

[0130]

Из Таблицы 2 видно, что AUC<sub>∞</sub> представляет собой площадь под кривой концентрация-время, рассчитанную от нулевого момента времени до бесконечности; AUC<sub>t</sub> представляет собой площадь под кривой концентрация-время, рассчитанную до последней наблюдаемой концентрации в момент времени t; CL/F представляет собой видимый клиренс лекарственного средства из плазмы после внесосудистого введения; RTU представляет собой готовый к использованию; t<sub>max</sub> представляет собой время достижения максимальной (пиковой) концентрации в плазме; t<sub>1/2</sub> представляет собой период полувыведения. Дополнительно, <sup>a</sup>Медиана (минимум-максимум); <sup>b</sup>n=14 и <sup>c</sup>n=11.

[0131]

Выводы из этих данных включают, например:

[0132]

- Арипипразол LAI хорошо переносился при в/м введении в виде однократной дозы

780 и 1200 мг взрослым объектам с шизофренией.

[0133]

- Однократное введение 780 или 1200 мг арипипразола LAI в ягодичную мышцу приводило, соответственно, к 100% и 200% увеличению  $C_{max}$  и экспозиции арипипразола (площадь под кривой концентрация-время [AUC], рассчитанная от нулевого момента времени до бесконечности [AUC $_{\infty}$ ], и AUC, рассчитанная для последней наблюдаемой концентрации в момент времени t [AUCt]), чем ранее наблюдалось после однократного введения 400 мг Абилифай Мейнтена(R) в ягодичную мышцу.

[0134]

- Однократное введение 780 или 1200 мг арипипразола LAI в ягодичную мышцу приводило к несущественно меньшему, чем пропорциональное, увеличению  $C_{max}$  арипипразола и несущественно большему, чем дозопропорциональное, увеличению экспозиции (AUCt и AUC $_{\infty}$ ) на основе средних значений, скорректированных для дозы.

[0135]

- Введение 780 мг арипипразола LAI в ягодичную мышцу приводило к более короткому медианному времени достижения максимальных (пиковых) значений концентрации в плазме ( $t_{max}$ ) для арипипразола (25,1 дня по сравнению с 41,0 дня) по сравнению с 1200 мг дозой.

[0136]

- После введения 780 или 1200 мг арипипразола LAI в ягодичную мышцу средние конечные значения периода полувыведения ( $t_{1/2}$ ) арипипразола (22,1 и 20,0 дней соответственно) были сопоставимы и сходны с медианным  $t_{1/2}$  после однократного введения 400 мг Абилифай Мейнтена(R) в ягодичную мышцу (24,0 дня).

[0137]

- Постоянное увеличение концентраций арипипразола с последующим снижением и вторичным пиком концентраций наблюдалось после введения 780 или 1200 мг арипипразола LAI в ягодичную мышцу на основе изучения средних, медианных и индивидуальных профилей концентрации во времени.

[0138]

- Дополнительно, это исследование Фазы I поддерживает использование настоящего раскрытия способа инициации дозы для лечения арипипразолом пациента, нуждающегося в таком лечении, включающего: введение двух отдельных инъекций внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг арипипразола пациенту в отдельные места инъекции ягодичной и/или дельтовидной мышц и однократной дозы перорального арипипразола, в котором введение происходит в первый день лечения. Иными словами использование двух инъекций в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг арипипразола не приводило к каким-либо неожиданным НЯ, и профиль безопасности соответствовал известному профилю безопасности Абилифай Мейнтена(R).

[0139]

Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

[0140]

Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» или «и/или» между одним или несколькими членами группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, работают или иным образом имеют отношение к данному продукту или способу, если не указано иначе или иное не следует из контекста. Раскрытие включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или способу. Раскрытие включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом имеют отношение к данному продукту или способу.

[0141]

Кроме того, раскрытие охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых, по меньшей мере, одно ограничение, элемент, пункт и описательный термин из, по меньшей мере, одного из перечисленных пунктов формулы изобретения, вводится в другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы изобретения, который зависит от другого пункта формулы изобретения, может быть изменен для включения, по меньшей мере, одного ограничения, обнаруженного в любом другом пункте формулы изобретения, который зависит от того же основного пункта. Когда элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрывается, и любой элемент(ы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в целом, если раскрытие или аспекты раскрытия упоминаются как содержащие определенные элементы и/или признаки, варианты осуществления раскрытия или аспекты раскрытия состоят или по существу состоят из таких элементов и/или признаков. В целях упрощения эти варианты осуществления не были специально изложены в настоящем описании в тех же выражениях. В случае указания диапазонов включены конечные точки. Кроме того, если не указано иначе или иное не очевидно из контекста и понимания специалистом в данной области техники, значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления раскрытия, вплоть до десятых единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

[0142]

Специалист в данной области техники распознает или сможет установить, используя не более чем стандартные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления раскрытия, описанного в настоящей заявке. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ инициации дозы для лечения арипипразолом у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий:

введение пациенту двух отдельных инъекций внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола, в котором каждая инъекция содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг арипипразола в места инъекции, выбранные из места ягодичной мышцы, места дельтовидной мышцы и их комбинации, и однократную дозу перорального арипипразола,

в котором стадия введения происходит в первый день лечения.

2. Способ по п.1, в котором каждая из двух отдельных инъекций включает 400 мг арипипразола.

3. Способ по п.1 или 2, дополнительно включающий после первого дня лечения введение однократной ежемесячной поддерживающей инъекции в/м депо-состава арипипразола.

4. Способ по п.3, в котором однократная ежемесячная поддерживающая инъекция выбрана из приблизительно 300 мг и приблизительно 400 мг арипипразола в в/м депо-составе арипипразола.

5. Способ по п.3, в котором, когда пациент является медленным метаболизатором CYP2D6 или принимает сопутствующие ингибиторы CYP3A4 или ингибиторы CYP2D6 в течение более 14 дней, однократная ежемесячная поддерживающая инъекция выбрана из 160 мг и 200 мг арипипразола в в/м депо-составе арипипразола.

6. Способ по любому одному из пп.1-5, в котором две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в отдельные места инъекции ягодичной мышцы пациента.

7. Способ по любому одному из пп.1-5, в котором две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в места инъекции ягодичной и дельтовидной мышц пациента.

8. Способ по любому одному из пп.1-5, в котором две отдельные инъекции в/м депо-состава арипипразола вводят в отдельные места инъекции дельтовидной мышцы пациента.

9. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором пациент страдает шизофренией.

10. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором пациент страдает биполярным расстройством I типа.

11. Способ по любому одному из пп.1-10, в котором однократная доза перорального арипипразола находится в диапазоне от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг арипипразола.

12. Способ по п.11, в котором однократная доза перорального арипипразола находится в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг.

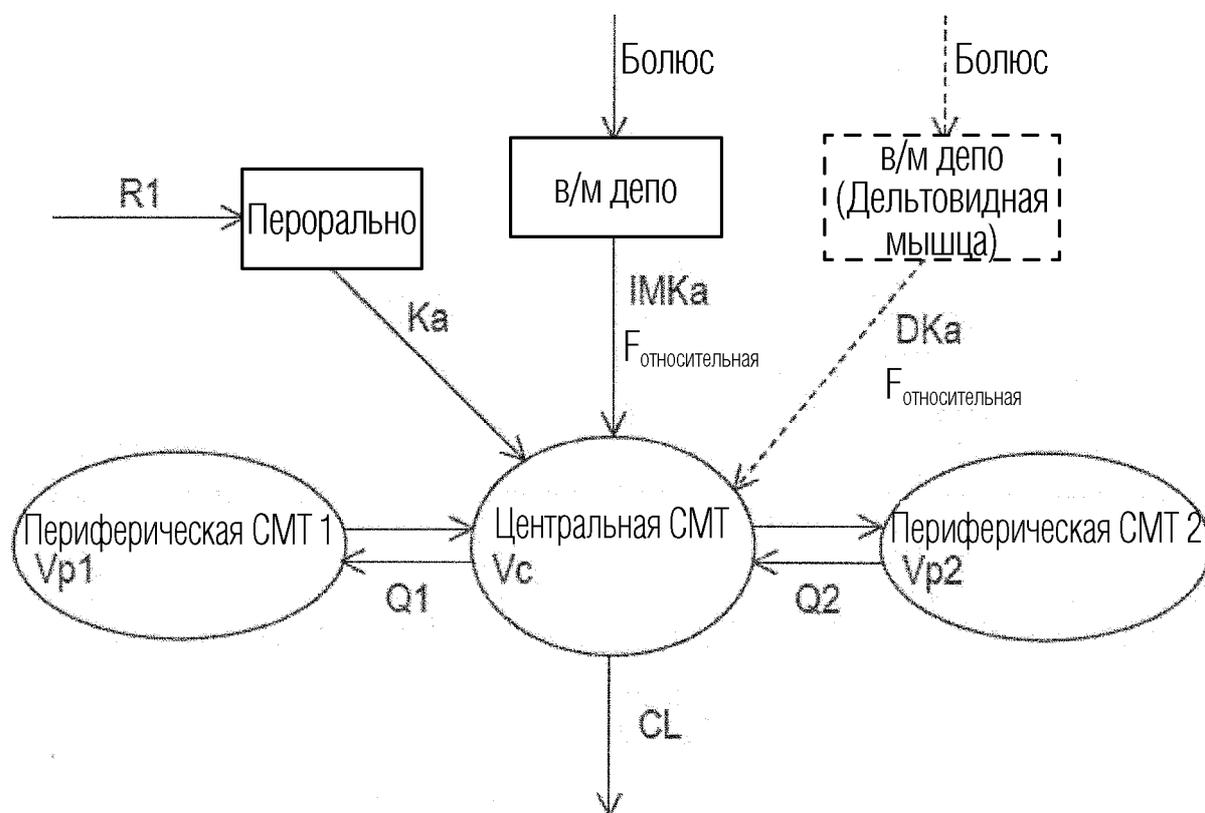
13. Способ по п.11, в котором однократная доза перорального арипипразола составляет 20 мг.

14. Способ по п.11, в котором однократная доза перорального арипипразола составляет 10 мг.

15. Способ по п.1, в котором, когда пациент является медленным метаболизатором

CY2D6, каждая из двух отдельных инъекций содержит приблизительно 300 мг арипипразола, и однократная доза перорального арипипразола составляет приблизительно 20 мг.

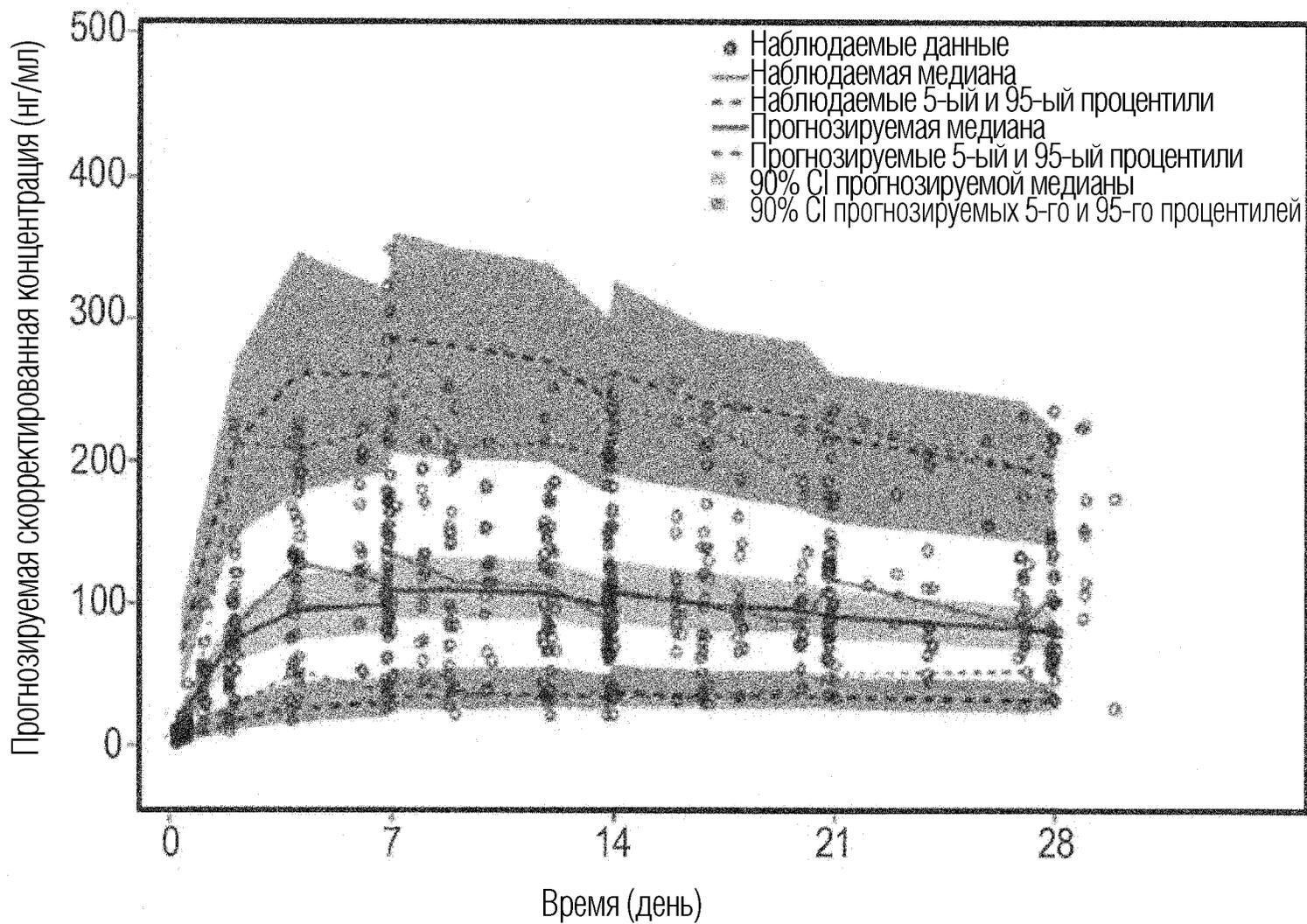
По доверенности



ФИГ. 1

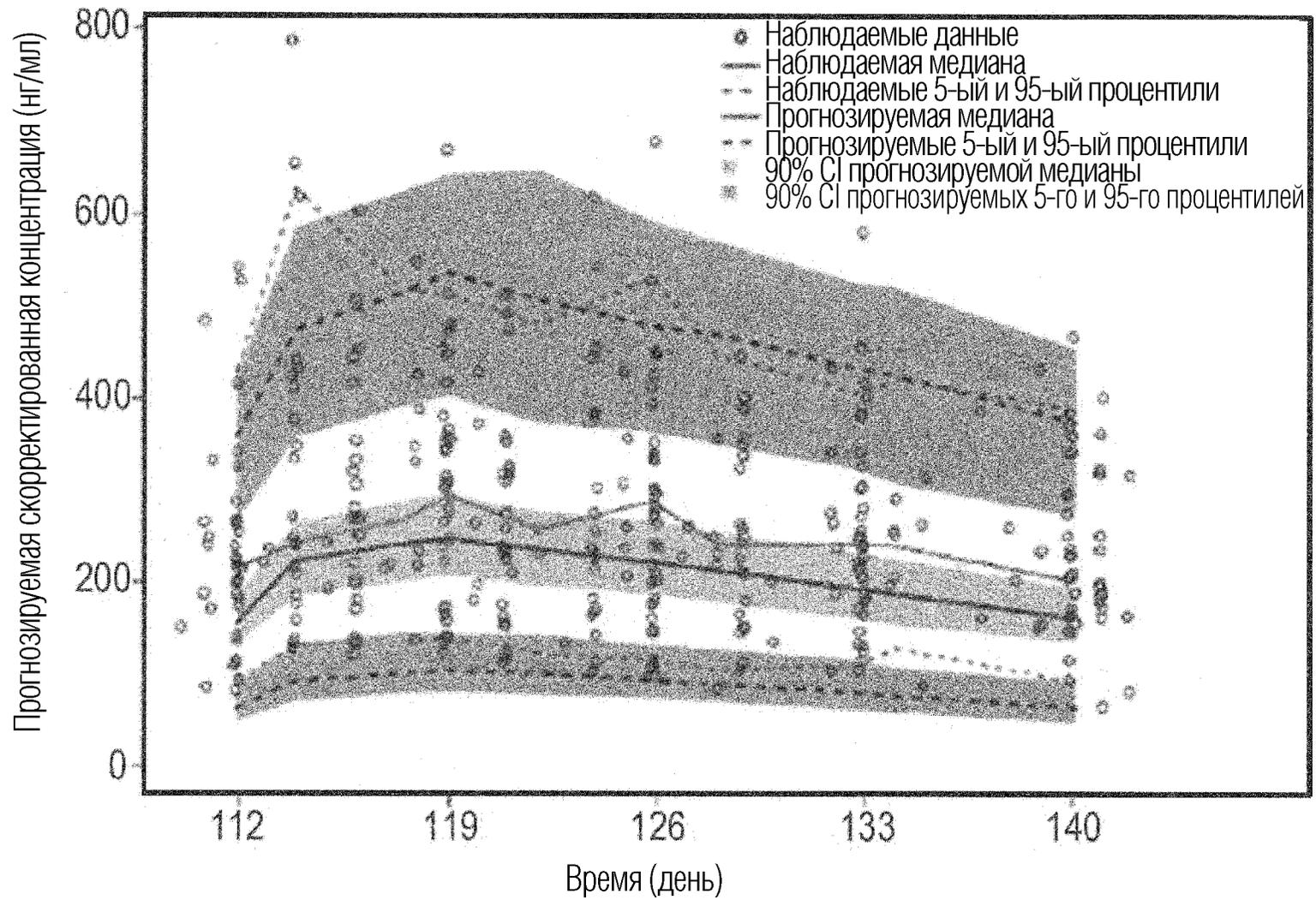
ФИГ. 2А

1-ое в/м введение в дельтовидную мышцу

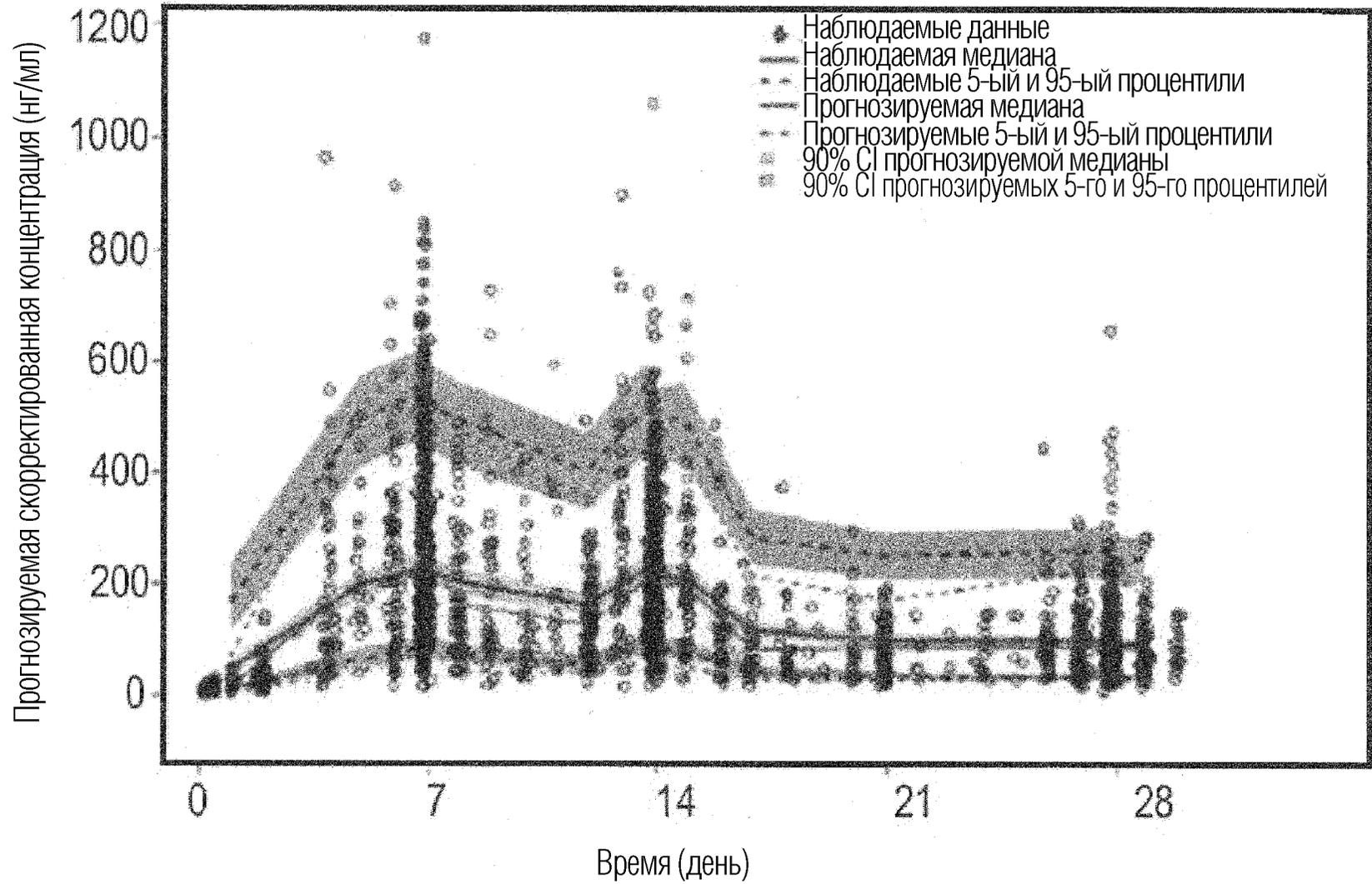


ФИГ. 2В

5-ое в/м введение в дельтовидную мышцу

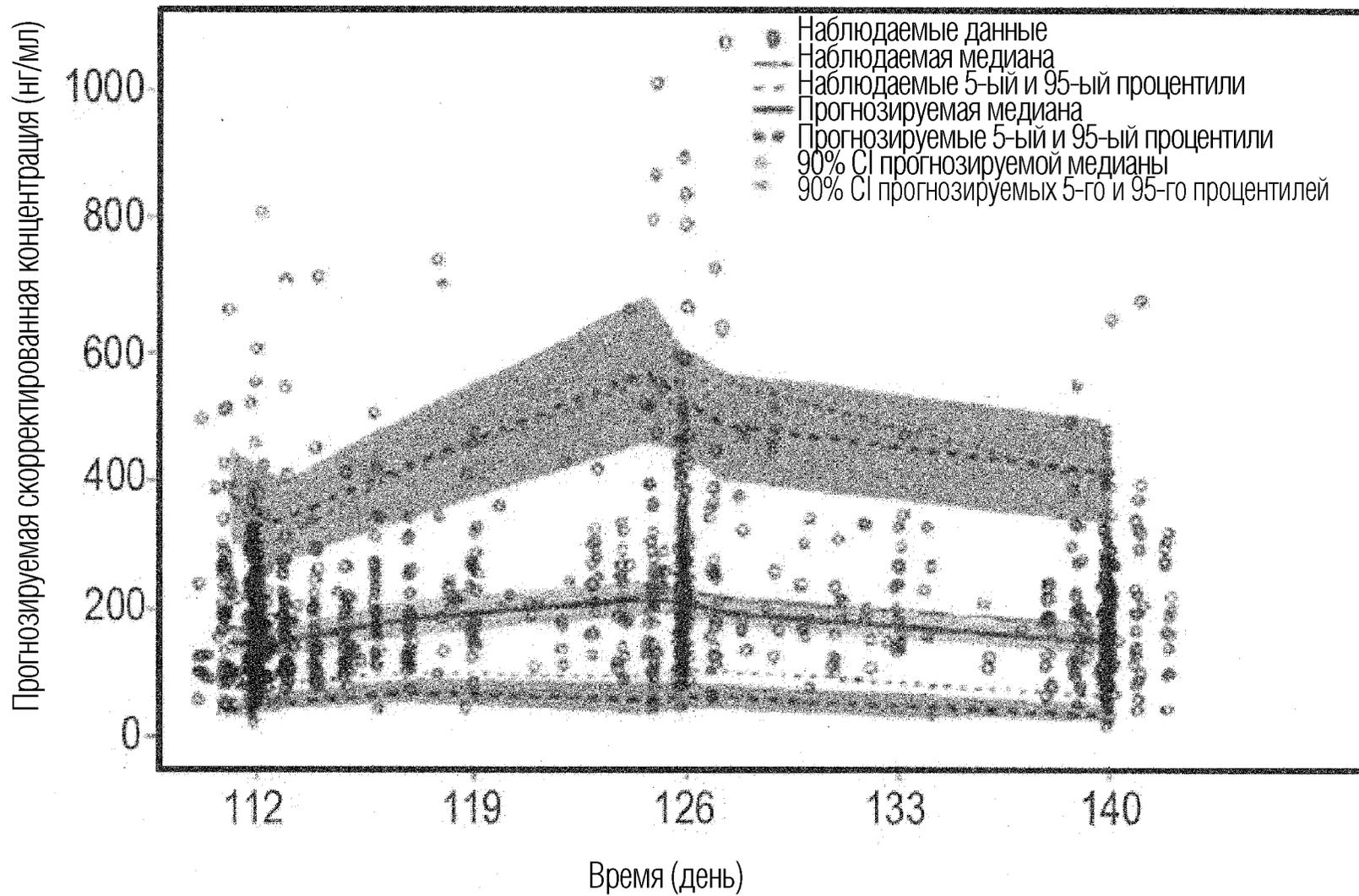


1-ое в/м введение в ягодичную мышцу



ФИГ. 2С

5-ое в/м введение в ягодичную мышцу



5/30

ФИГ. 2D

Таблица 2.7.2.5.1-1 Цель и описание моделирований

| Цель моделирования   | Номер  | Вариант моделирования  |   |
|--|--|--|---|
| Для сравнения существующих схем инициации (g1 и g2 или d1 и d2) с другими схемами инициации, в которых вводили 20 мг перорально+2×300, 300+400 или 2×400 мг в/м депо | g1   | 10мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)   |   |
|  | g2   | 20мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)   |   |
|  | g3   | 20мг перорально (14 дней) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1)   |   |
|  | d1   | 10мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
|  | d2   | 20мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
|  | d3   | 20мг перорально (14 дней) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
|  | g1   | 10мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)   |   |
|  | g2   | 20мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)   |   |
|  | g1 s in 4x   | 20мг перорально (14 дней) + 400мг в/м депо в ягодичную мышцу (День 1) + 400мг в/м депо в дельтовидную мышцу (День 1) |   |
|  | d1   | 10мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
|  | d2   | 20мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
|  | g1   | 10мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)   |   |
|  | g2   | 20мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)   |   |
|  | g3   | 20мг перорально (1 день) + 2х300мг в ягодичную мышцу (День 1)  |   |
|  | g4   | 20мг перорально (1 день) + 400+300мг в ягодичную мышцу (День 1)  |   |
|  | g5   | 20мг перорально (1 день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1)  |   |
|  | d1   | 10мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
|  | d2   | 20мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
|  | d3   | 20мг перорально (1 день) + 2х300мг в дельтовидную мышцу (День 1)   |   |
|  | d4   | 20мг перорально (1 день) + 400+300мг в дельтовидную мышцу (День 1)   |   |
|  | d5   | 20мг перорально (1 день) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1)   |   |
|  | Для сравнения существующих схем инициации (g1 и g2 или d1 и d2) с другими схемами инициации, в которых вводили 10, 20 или 30 мг перорально+2×400 мг в/м депо | g1   | 10мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)  |
|  |  | g2   | 20мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)  |
|  |  | g6   | 10мг перорально (1 день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1) |
|  |  | g5   | 20мг перорально (1 день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1) |
| g7   |  | 30мг перорально (1 день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1)  |   |
| d1   |  | 10мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
| d2   |  | 20мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
| d6   |  | 10мг перорально (1 день) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1)   |   |
| d5   |  | 20мг перорально (1 день) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1)   |   |
| d7   |  | 30мг перорально (1 день) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1)   |   |
| Для демонстрации отдельного вклада перорального и в/м депо-состава (одна или две инъекции) в схемы инициации   | g8   | 20мг перорально (1 день)   |   |
|  | g10  | 400мг в ягодичную мышцу (День 1)   |   |
|  | d10  | 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |
|  | g8   | 20мг перорально (1 день)   |   |
|  | g9   | 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1)   |   |
|  | d9   | 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1)  |   |

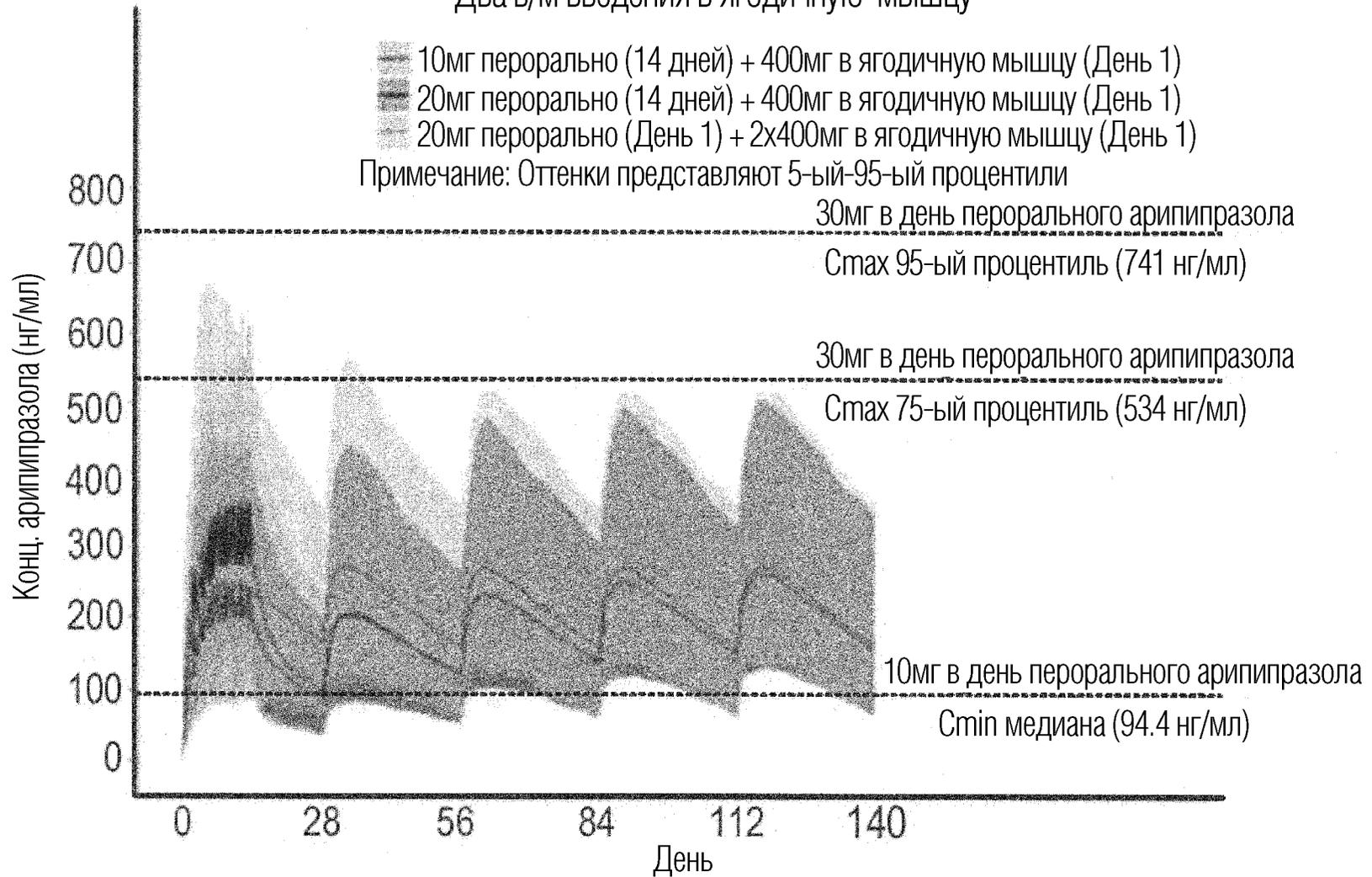
| Таблица 2.7.2.5.1-1 Цель и описание моделирований  |       |   |
|--|-------|---|
| Цель моделирования   | Номер | Вариант моделирования   |
| Для демонстрации распределения Стах и ФК профилей после альтернативных схем инициации 2х300 мг или 2х400 мг в/м депо-доз, сравниваемых между медленными и быстрыми метаболизаторами CYP2D6   | g5    | 20мг перорально (День 1) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1) [БМ]                          |
|  | g5p   | 20мг перорально (День 1) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1) [БМ]                          |
|  | g11   | 20мг перорально (День 1) + 2х300мг в ягодичную мышцу (День 1) [ММ]                          |
|  | d5    | 20мг перорально (День 1) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1) [БМ]                       |
|  | d5p   | 20мг перорально (День 1) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1) [БМ]                       |
|  | d11   | 20мг перорально (День 1) + 2х300мг в дельтовидную мышцу (День 1) [БМ]                       |
| Для сравнения ФК профиля между существующей схемой инициации и схемой инициации с 20 мг перорально+2х400 мг в/м депо-дозы при введении объектам, уже стабилизированным пероральным арипипразолом (10-30 мг) перед инициацией лечения в/м депо-составом             | g12   | 10мг перорально (ss) + 10мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)         |
|  | g14   | 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1)         |
|  | g13   | 20мг перорально (ss) + 20мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)         |
|  | g15   | 20мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1)         |
|  | g5x   | 30мг перорально (ss) + 20мг перорально (14 дней) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1)         |
|  | g13x  | 30мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1)         |
|  | d12   | 10мг перорально (ss) + 10мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)      |
|  | d14   | 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1)         |
|  | d13   | 20мг перорально (ss) + 20мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)      |
|  | d15   | 20мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1)      |
|  | d5x   | 30мг перорально (ss) + 20мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)      |
|  | d13x  | 30мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1)      |
| Для сравнения ФК профиля между существующей схемой инициации и схемой инициации с 20 мг перорально+2х300+2х400 мг в/м депо-дозы у объектов, уже стабилизированных пероральным арипипразолом (30 мг [БМ] или 15 мг [ММ]) перед инициацией лечения в/м депо-составом | g5x   | 30мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1) [БМ]      |
|  | g5px2 | 15мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1) [ММ]    |
|  | g11x2 | 15мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х300мг в ягодичную мышцу (День 1) [ММ]    |
|  | d5x   | 30мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1) [БМ]   |
|  | d5px2 | 15мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1) [ММ] |
|  | d11x2 | 15мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х300мг в дельтовидную мышцу (День 1) [ММ] |

Таблица 2.7.2.5.1-1 Цель и описание моделирований

| Цель моделирования   | Номер | Вариант моделирования  |
|--|-------|--|
| Для сравнения ФК профиля между существующей схемой инициации и схемой инициации с 20 мг перорально+2х300 или 2х400 мг в/м депо-дозы у объектов, уже стабилизированных пероральным арипипразолом (20 мг [БМ] или 10 мг [ММ]) перед инициацией лечения в/м депо-составом         | g15   | 20мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 400мг в ягодичную мышцу (День 1) [БМ]                             |
|  | g5px3 | 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в ягодичную мышцу (День 1) [ММ]                           |
|  | g1ix3 | 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х300мг в ягодичную мышцу (День 1) [ММ]                           |
|  | d15   | 20мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1) [БМ]                          |
|  | d5px3 | 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х400мг в дельтовидную мышцу (День 1) [ММ]                        |
|  | d1ix3 | 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (1день) + 2х300мг в дельтовидную мышцу (День 1) [ММ]                        |
| Для сравнения ФК после инициации и повторной инициации 20 мг перорально+2х400 мг в/м депо-дозы (альтернативная схема инициации) с существующей схемой инициации, когда вторая или третья в/м депо-доза была пропущена через 5 недель с момента последней в/м депо-дозы         | g19   | Пропущенная 2-ая повторная инициация дозы 20 мг перорально (День 1) + 2х400 мг в/м (День 1) [в ягодичную мышцу]    |
|  | g20   | Пропущенная 2-ая повторная инициация дозы 20 мг перорально (14 дней) 400 мг в/м (День 1) [в ягодичную мышцу]       |
|  | g21   | Пропущенная 3-ья повторная инициация дозы 20 мг перорально (День 1) + 2х400 мг в/м (День 1) [в ягодичную мышцу]    |
|  | g22   | Пропущенная 3-ья повторная инициация дозы 20 мг перорально (14 дней) + 400 мг в/м (День 1) [в ягодичную мышцу]     |
|  | d19   | Пропущенная 2-ая повторная инициация дозы 20 мг перорально (День 1) + 2х400 мг в/м (День 1) [в дельтовидную мышцу] |
|  | d20   | Пропущенная 2-ая повторная инициация дозы 20 мг перорально (14 дней) + 400 мг в/м (День 1) [в дельтовидную мышцу]  |
|  | d21   | Пропущенная 3-ья повторная инициация дозы 20 мг перорально (День 1) + 2х400 мг в/м (День 1) [в дельтовидную мышцу] |
|  | d22   | Пропущенная 3-ья повторная инициация дозы 20 мг перорально (14 дней) + 400 мг в/м (День 1) [в дельтовидную мышцу]  |
| Для сравнения ФК после инициации и повторной инициации 20 мг перорально+2х400 мг в/м депо-дозы (альтернативная схема инициации) с существующей схемой инициации, когда четвертая или равновесная в/м депо-доза была пропущена через 6 недель с момента последней в/м депо-дозы | g23   | Пропущенная 4-ая повторная инициация дозы 20 мг перорально (День 1) + 2х400 мг в/м (День 1) [в ягодичную мышцу]    |
|  | g24   | Пропущенная 4-ая повторная инициация дозы 20 мг перорально (14 дней) + 400 мг в/м (День 1) [в ягодичную мышцу]     |
|  | g25   | Пропущенная рс повторная инициация дозы 20 мг перорально (День 1) + 2х400 мг в/м (День 1) [в ягодичную мышцу]      |
|  | g26   | Пропущенная рс повторная инициация дозы 20 мг перорально (14 дней) + 400 мг в/м (День 1) [в ягодичную мышцу]       |
|  | d23   | Пропущенная 4-ая повторная инициация дозы 20 мг перорально (День 1) + 2х400 мг в/м (День 1) [в дельтовидную мышцу] |
|  | d24   | Пропущенная 4-ая повторная инициация дозы 20 мг перорально (14 дней) + 400 мг в/м (День 1) [в дельтовидную мышцу]  |
|  | d25   | Пропущенная рс повторная инициация дозы 20 мг перорально (День 1) + 2х400 мг в/м (День 1) [в дельтовидную мышцу]   |
|  | d26   | Пропущенная рс повторная инициация дозы 20 мг перорально (14 дней) + 400 мг в/м (День 1) [в дельтовидную мышцу]    |

# ФИГ. 4А

Два в/м введения в ягодичную мышцу

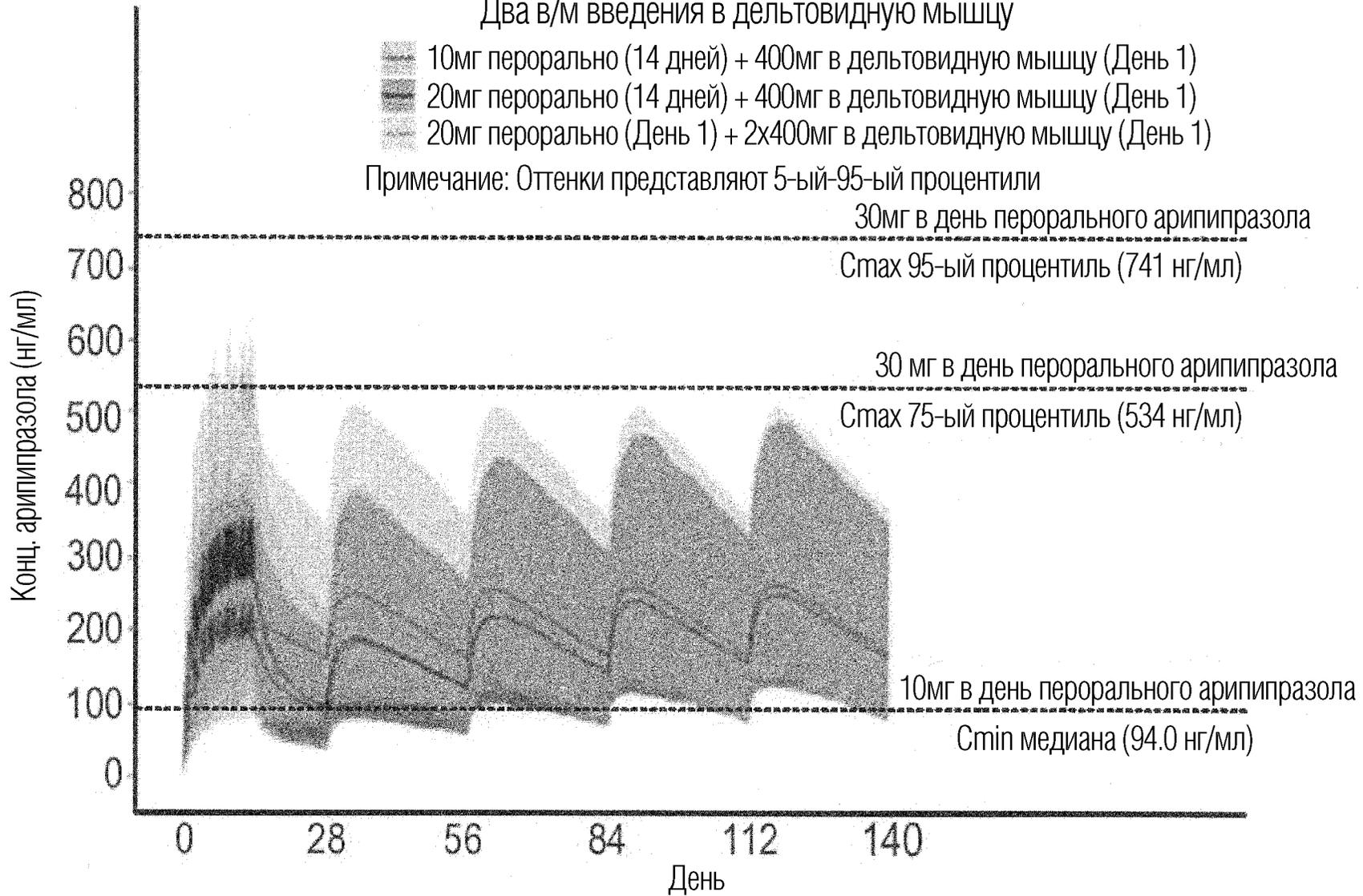


# ФИГ. 4В

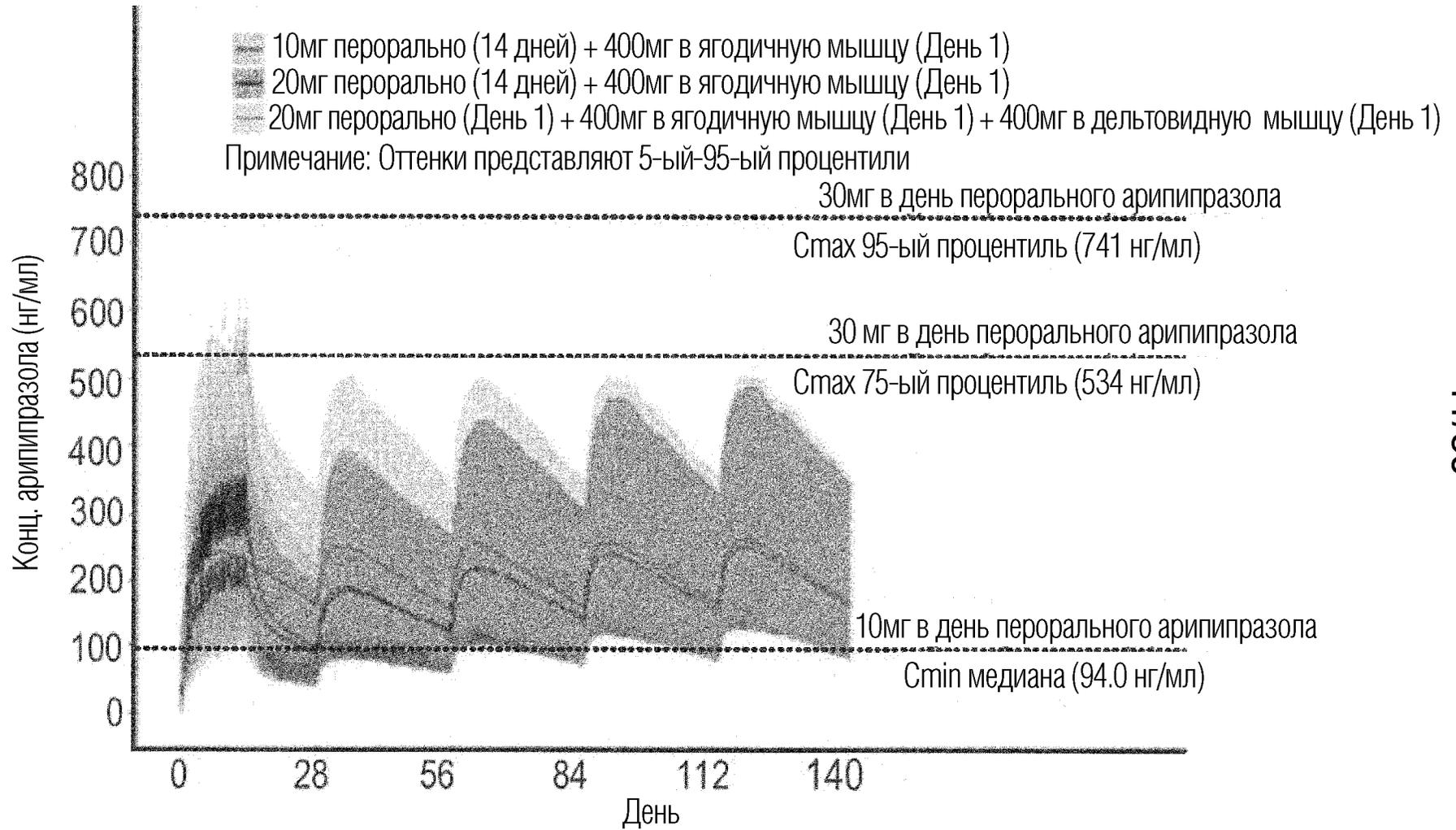
Два в/м введения в дельтовидную мышцу

- 10мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)
- 20мг перорально (14 дней) + 400мг в дельтовидную мышцу (День 1)
- 20мг перорально (День 1) + 2x400мг в дельтовидную мышцу (День 1)

Примечание: Оттенки представляют 5-ый-95-ый процентиля



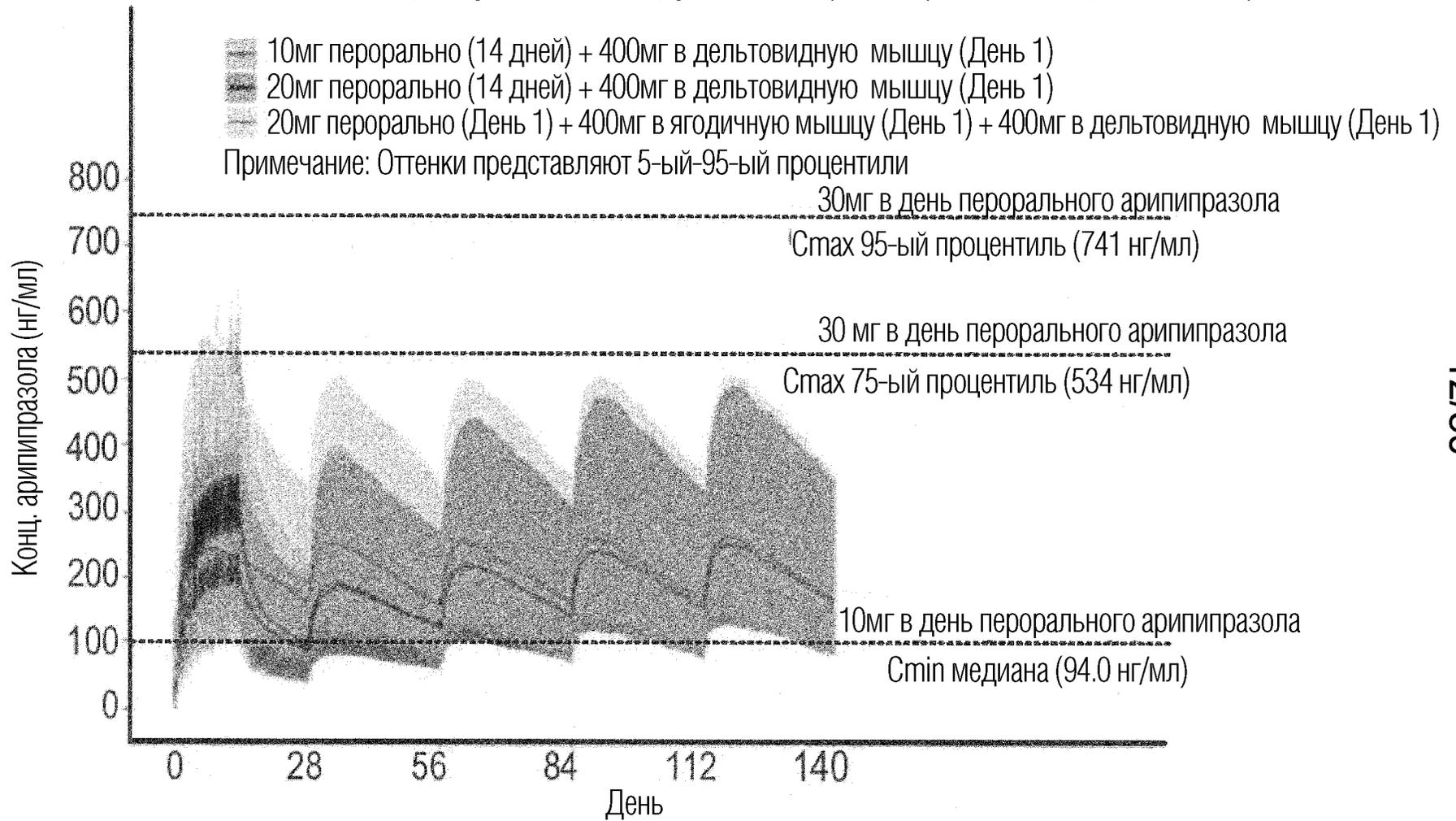
В/м введение в ягодичную+дельтовидную мышцы (Стандарт ягодичной мышцы)



11/30

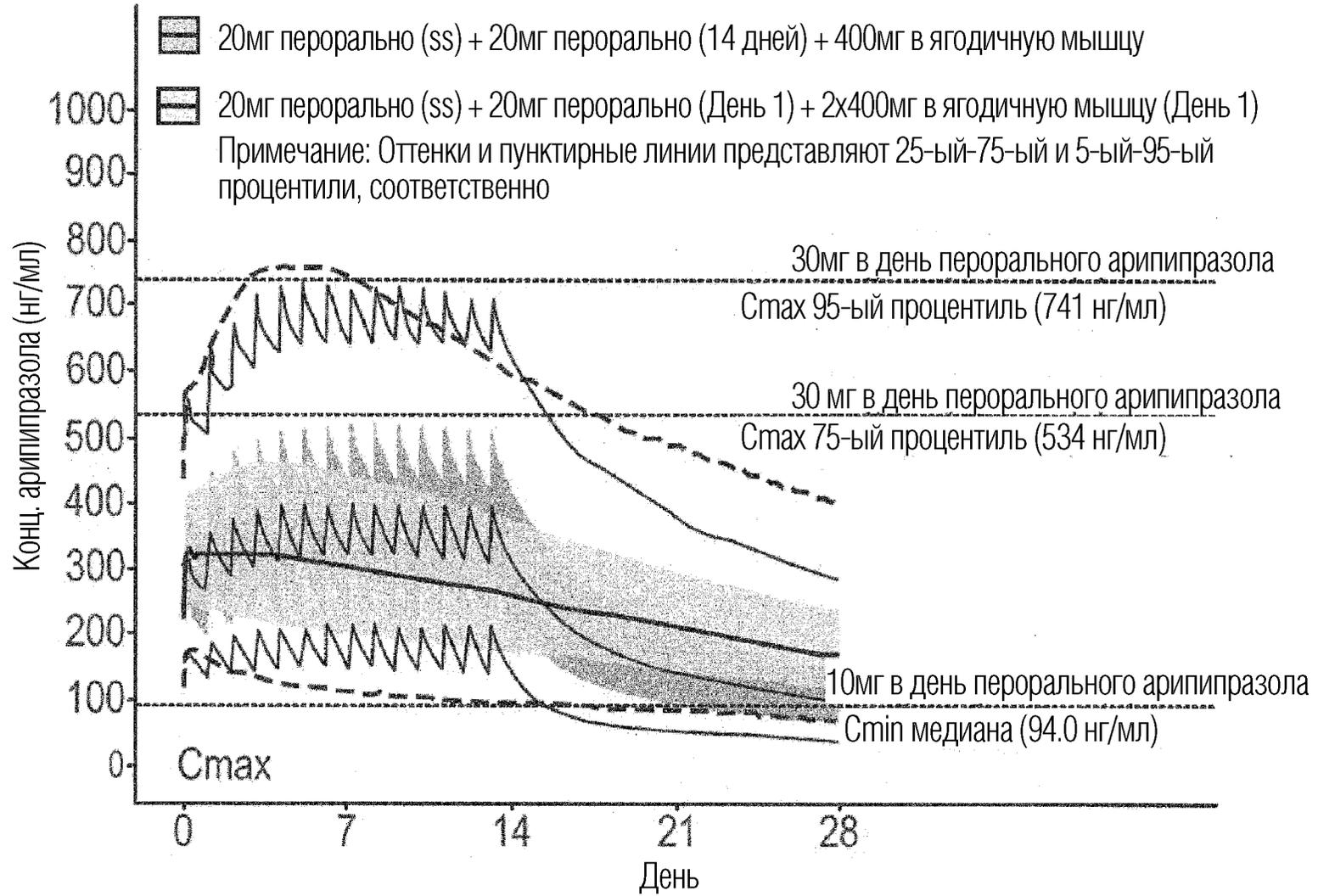
ФИГ. 4С

В/м введение в ягодичную+дельтовидную мышцы (Стандарт дельтовидной мышцы)



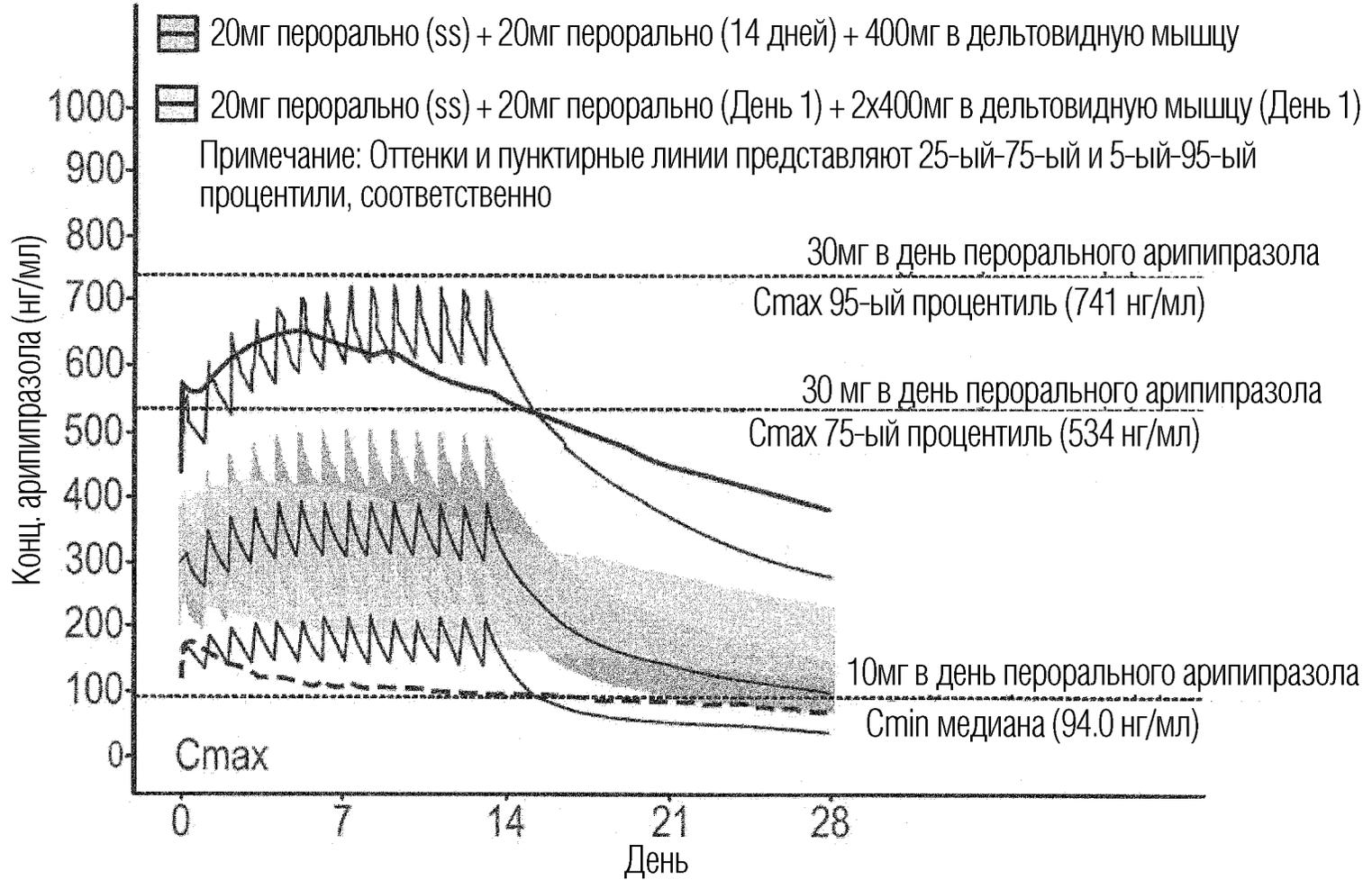
ФИГ. 4D

В/м введение в ягодичную мышцу



ФИГ. 5А

В/м введение в дельтовидную мышцу



ФИГ. 5В

В/м введение в ягодичную мышцу



ФИГ. 6А

### В/м введение в дельтовидную мышцу



ФИГ. 6В

### В/м введение в ягодичную мышцу

- ☒ 20мг перорально (ss) + 20мг перорально (День 1) + 2x400мг в ягодичную мышцу (День 1) [BM]
- ☒ 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (День 1) + 2x400мг в ягодичную мышцу (День 1) [PM]
- ☒ 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (День 1) + 2x300мг в ягодичную мышцу (День 1) [PM]



ФИГ. 7А

### В/м введение в дельтовидную мышцу

☒ 20мг перорально (ss) + 20мг перорально (День 1) + 2x400мг в дельтовидную мышцу (День 1) [БМ]

☒ 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (День 1) + 2x400мг в дельтовидную мышцу (День 1) [РМ]

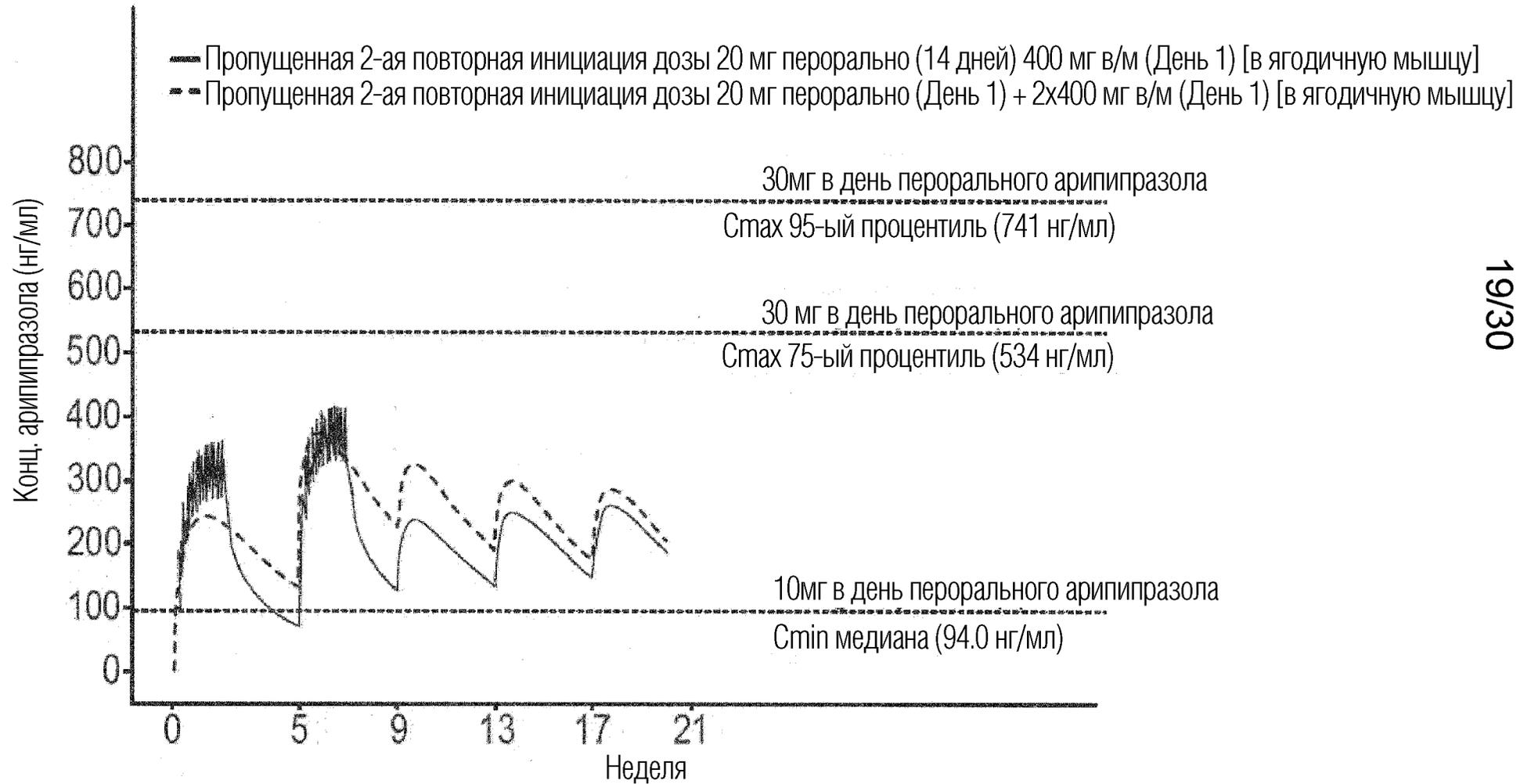
☒ 10мг перорально (ss) + 20мг перорально (День 1) + 2x300мг в дельтовидную мышцу (День 1) [РМ]



ФИГ. 7В

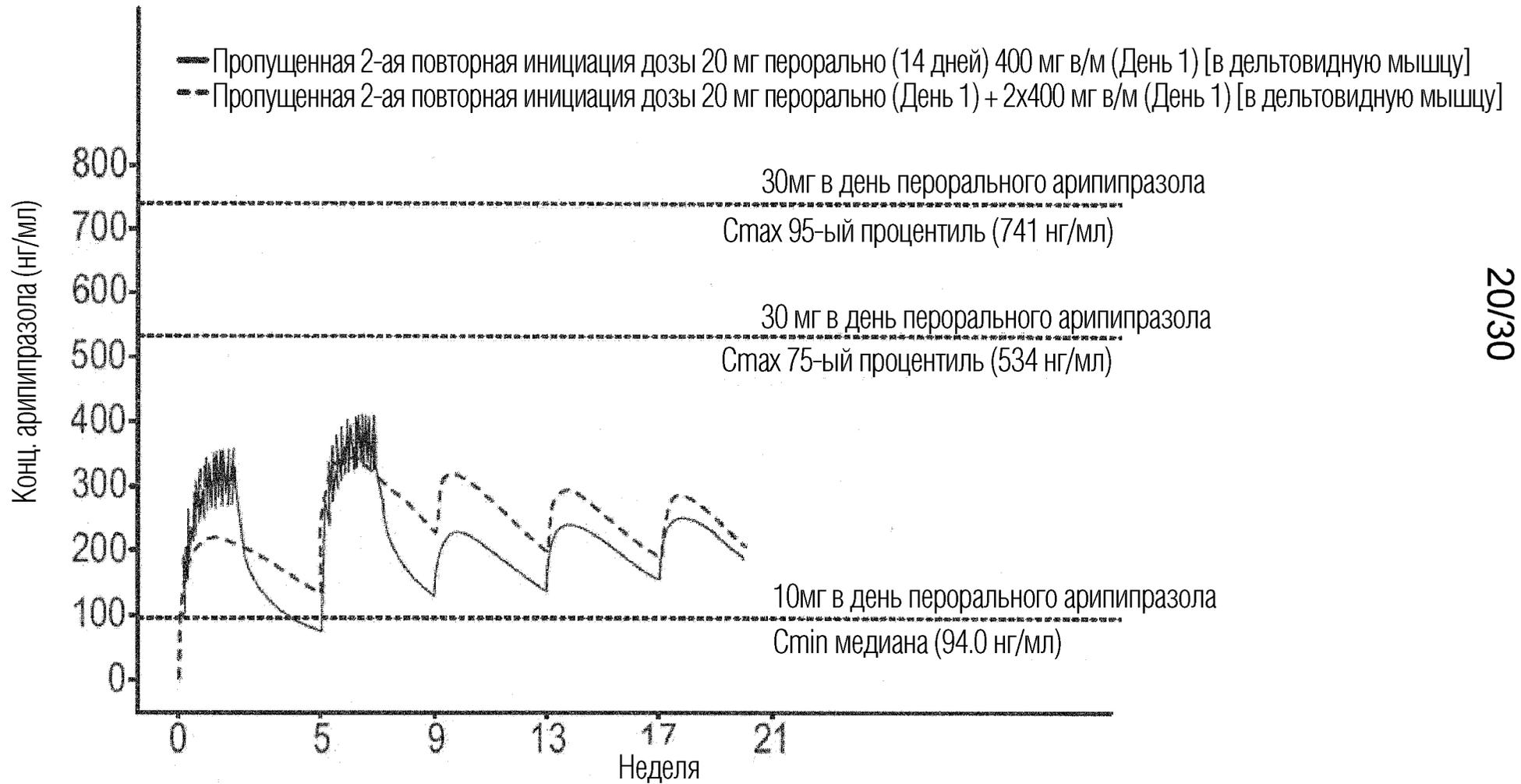
# ФИГ. 8А

Пропущенное 2-ое в/м введение в ягодичную мышцу

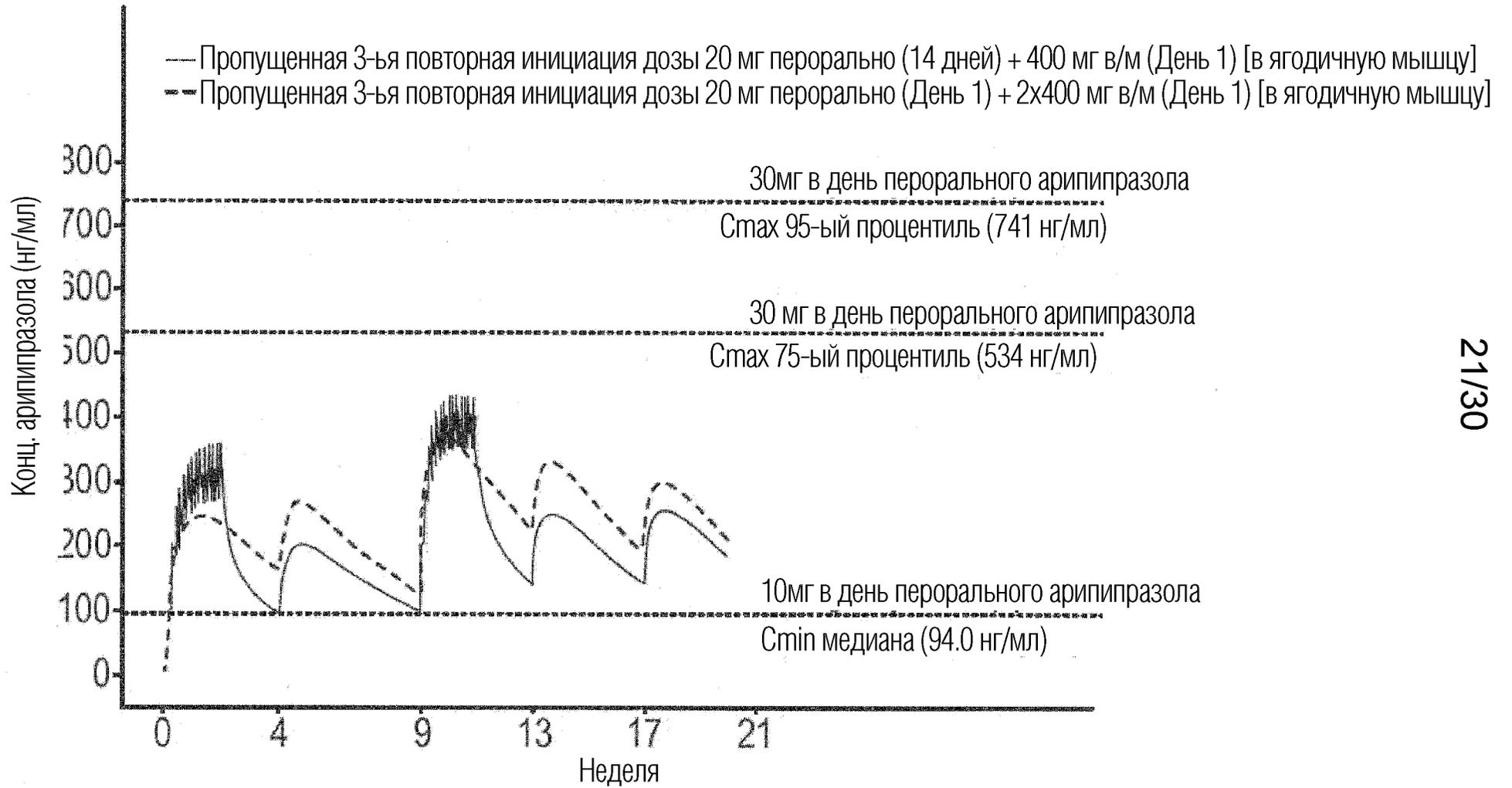


# ФИГ. 8В

Пропущенное 2-ое в/м введение в дельтовидную мышцу

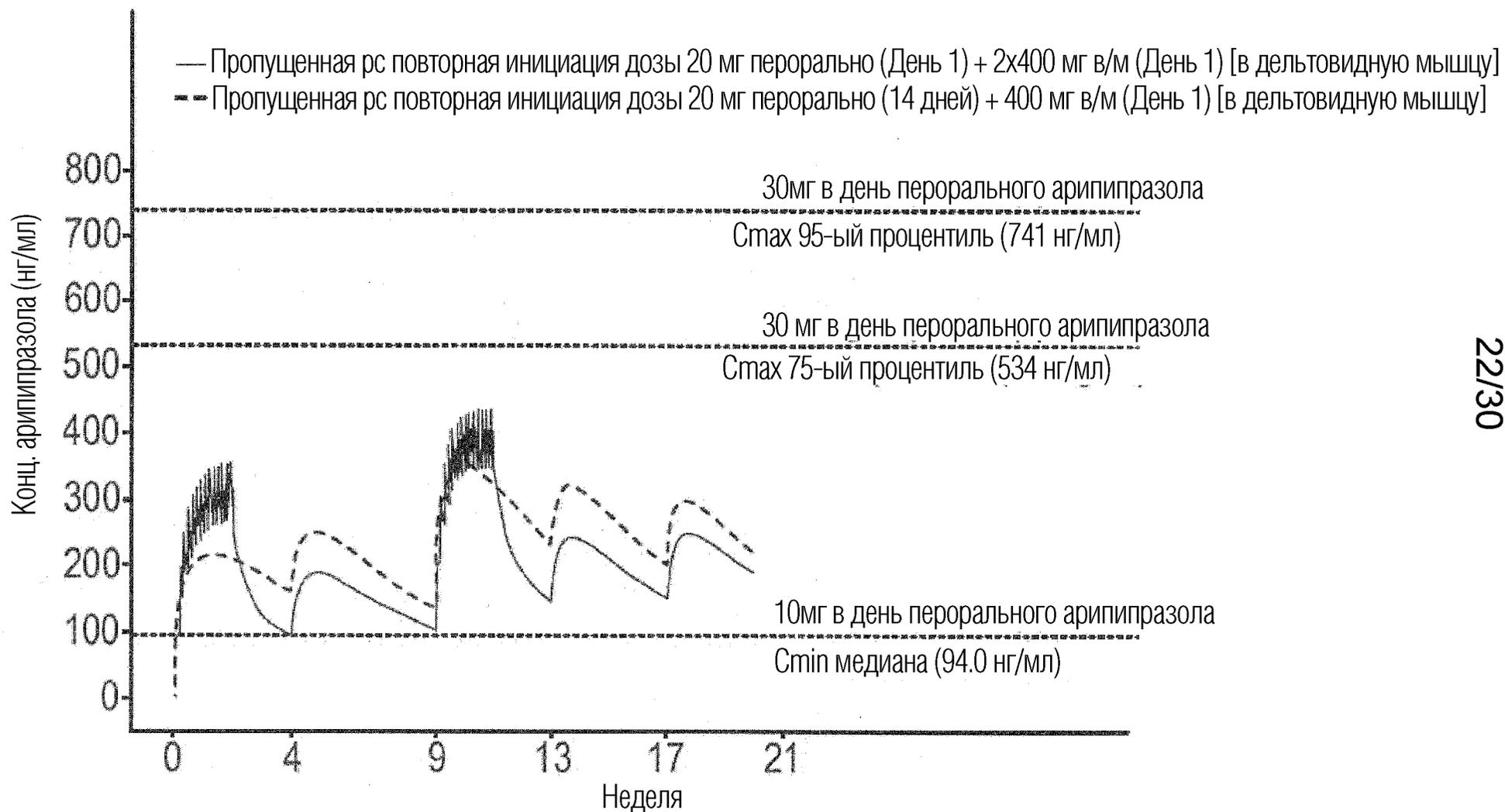


Пропущенное 3-ье в/м введение в ягодичную мышцу



ФИГ. 8С

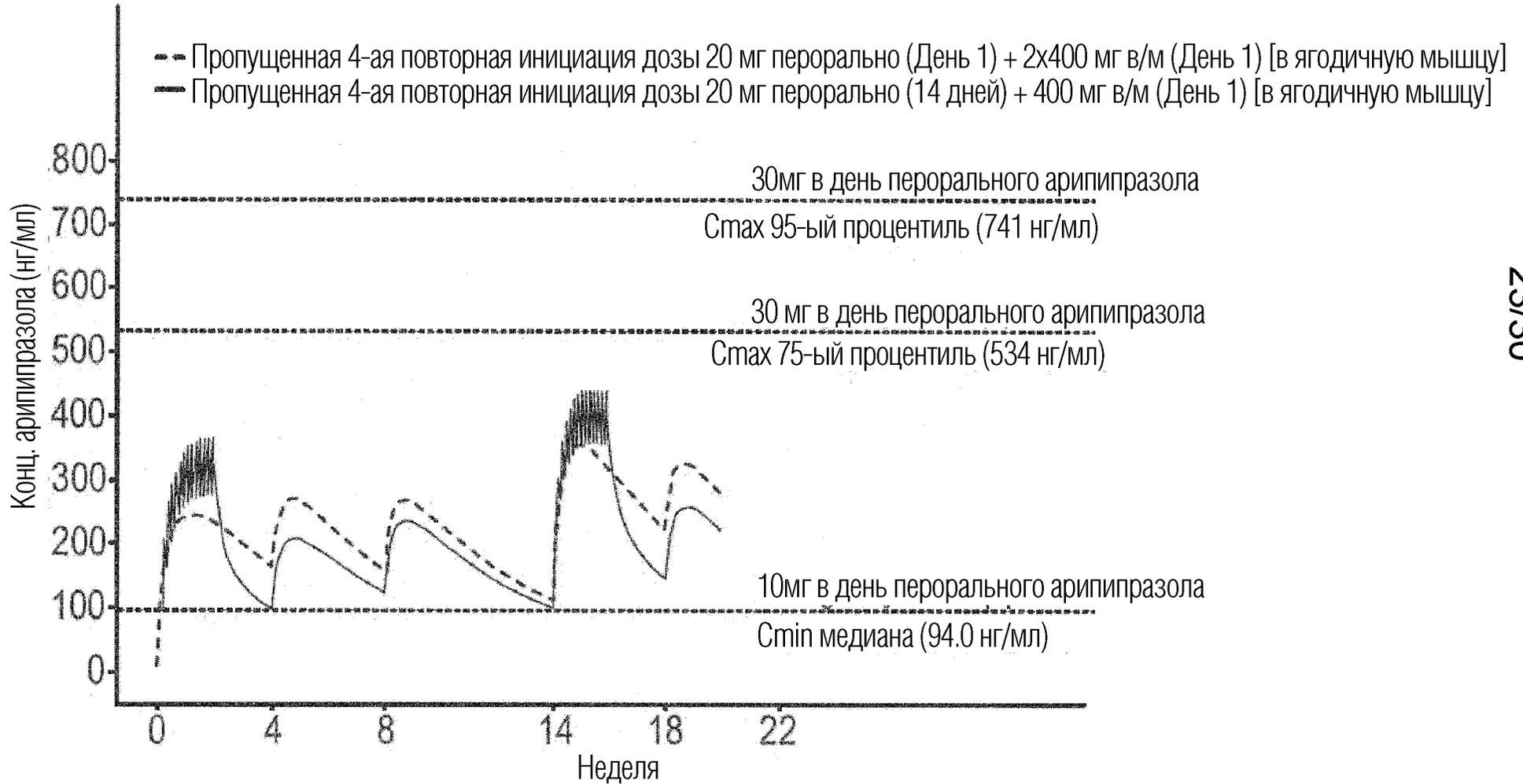
Пропущенное 3-ье в/м введение в дельтовидную мышцу



ФИГ. 8D

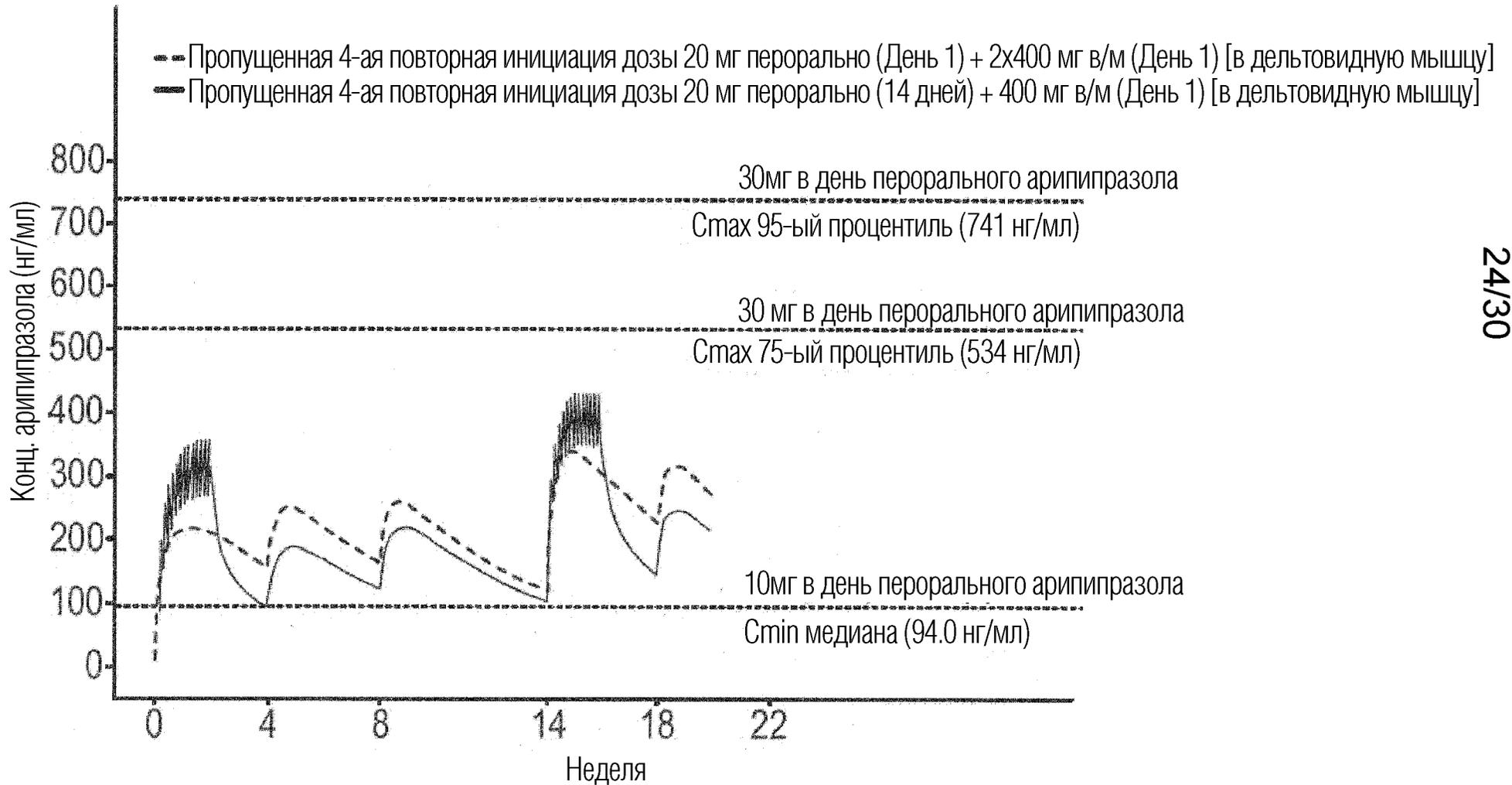
# ФИГ. 9А

Пропущенное 4-ое в/м введение в ягодичную мышцу

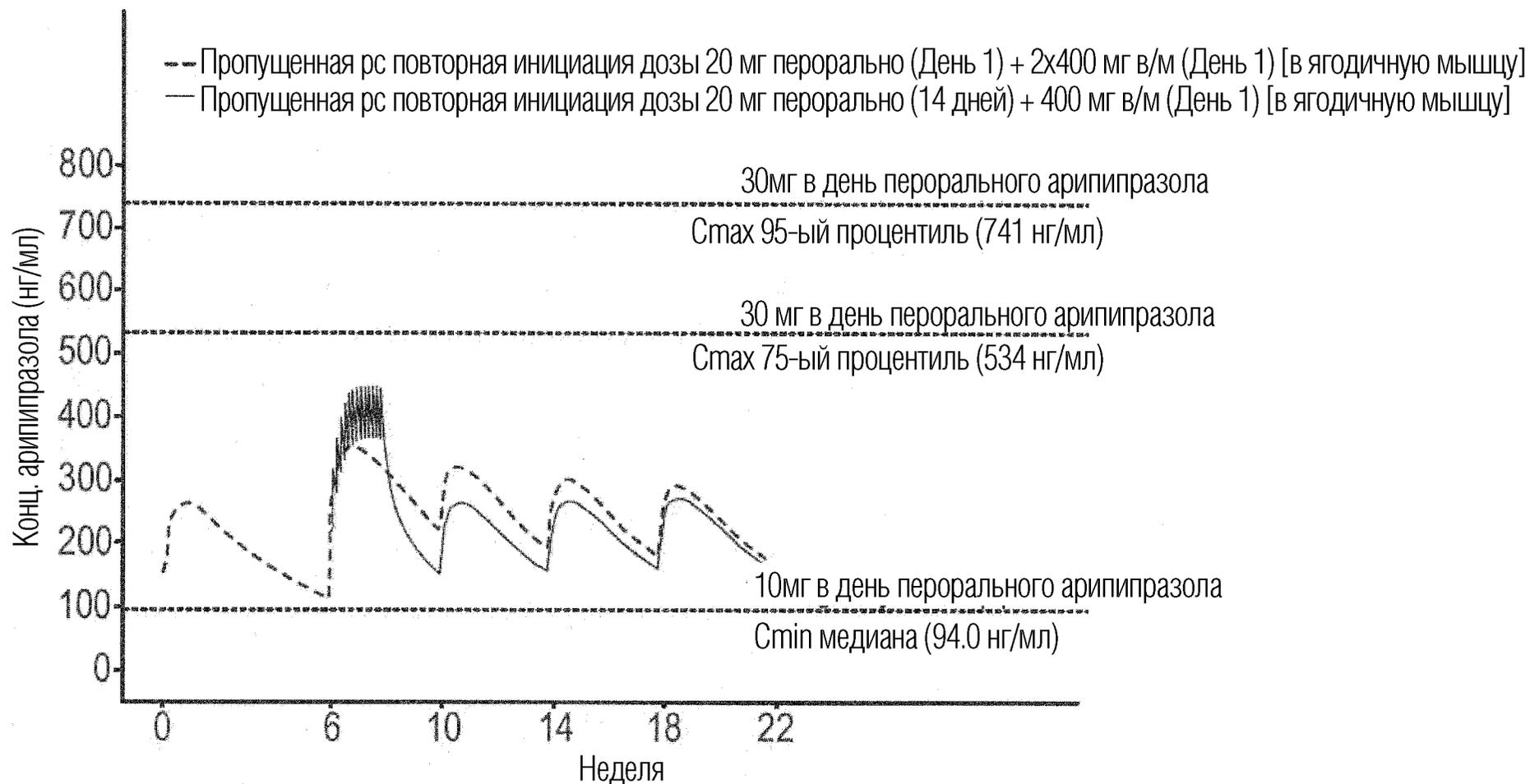


# ФИГ. 9В

Пропущенное 4-ое в/м введение в дельтовидную мышцу

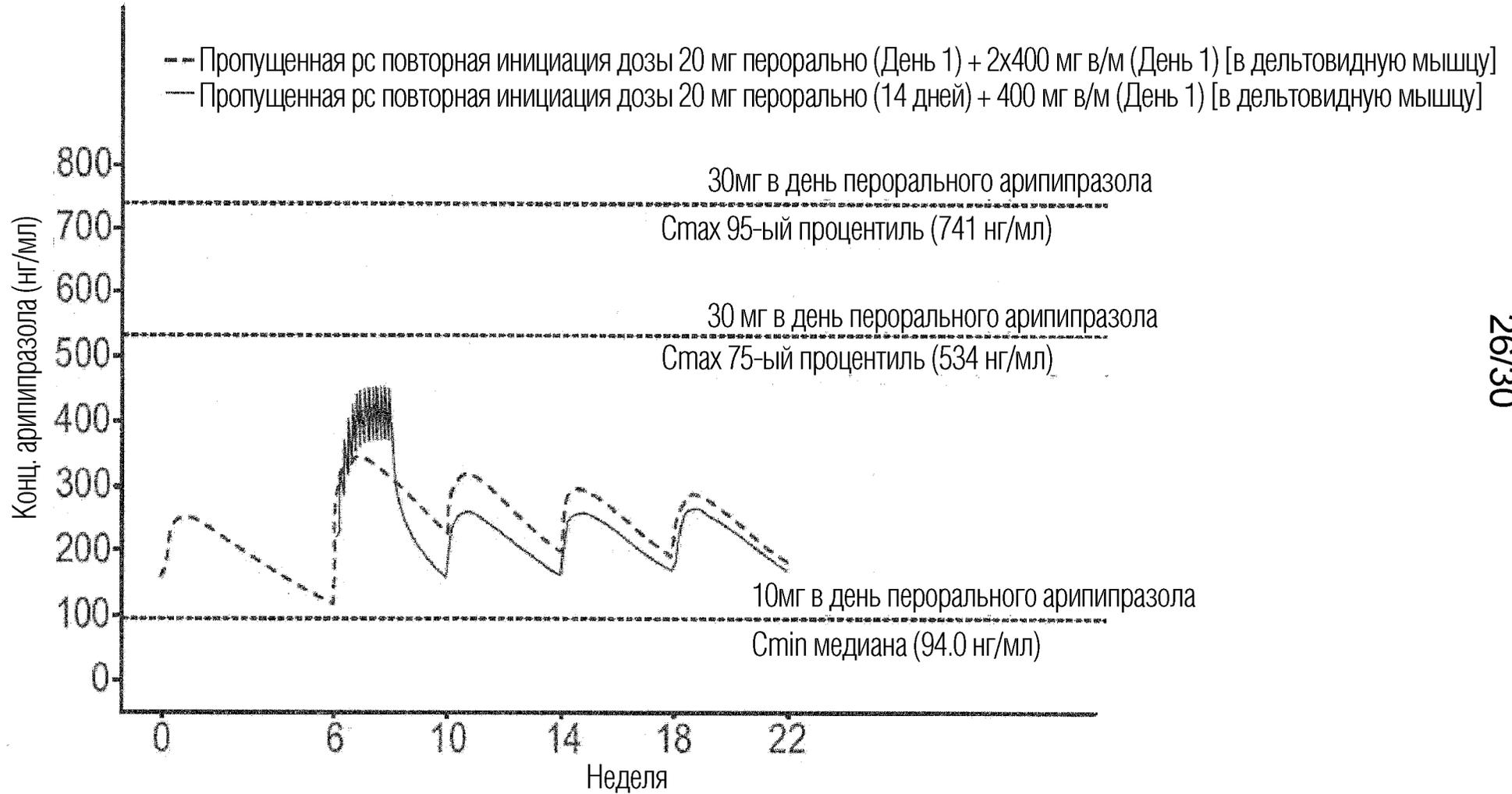


Пропущенное 5-ое (равновесное состояние) в/м введение в ягодичную мышцу

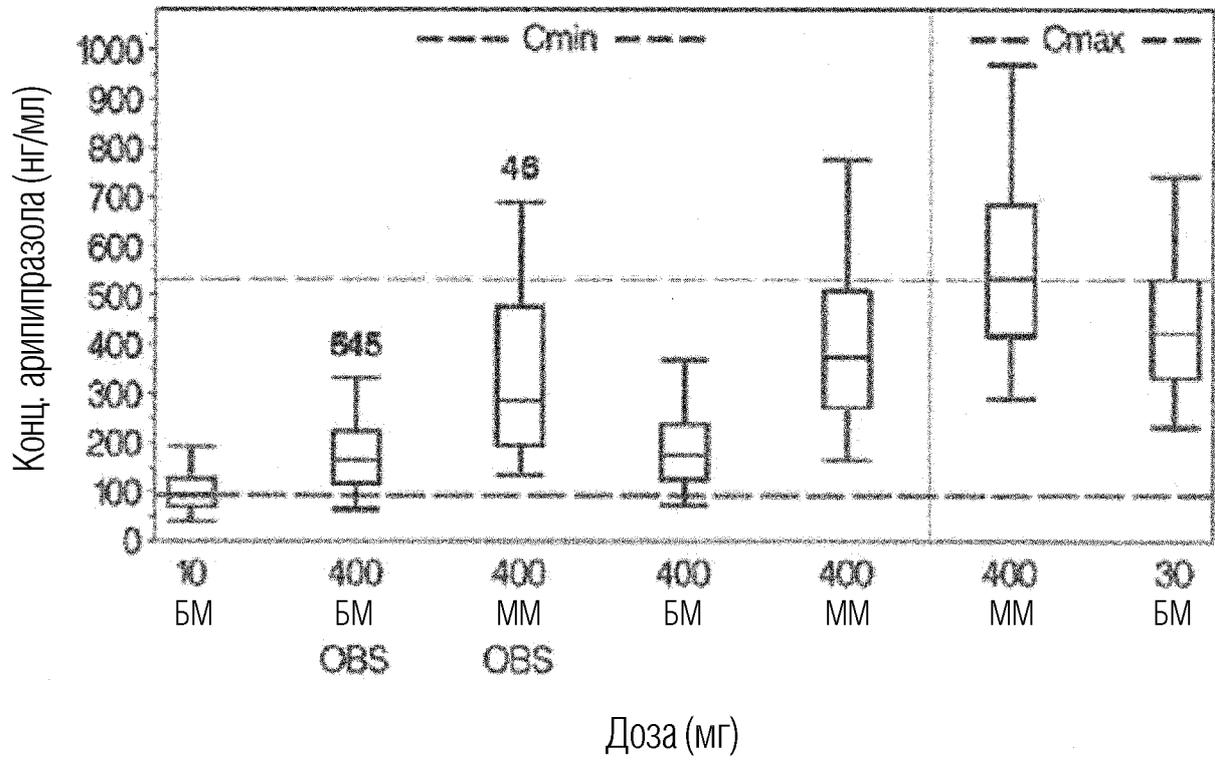


ФИГ. 9С

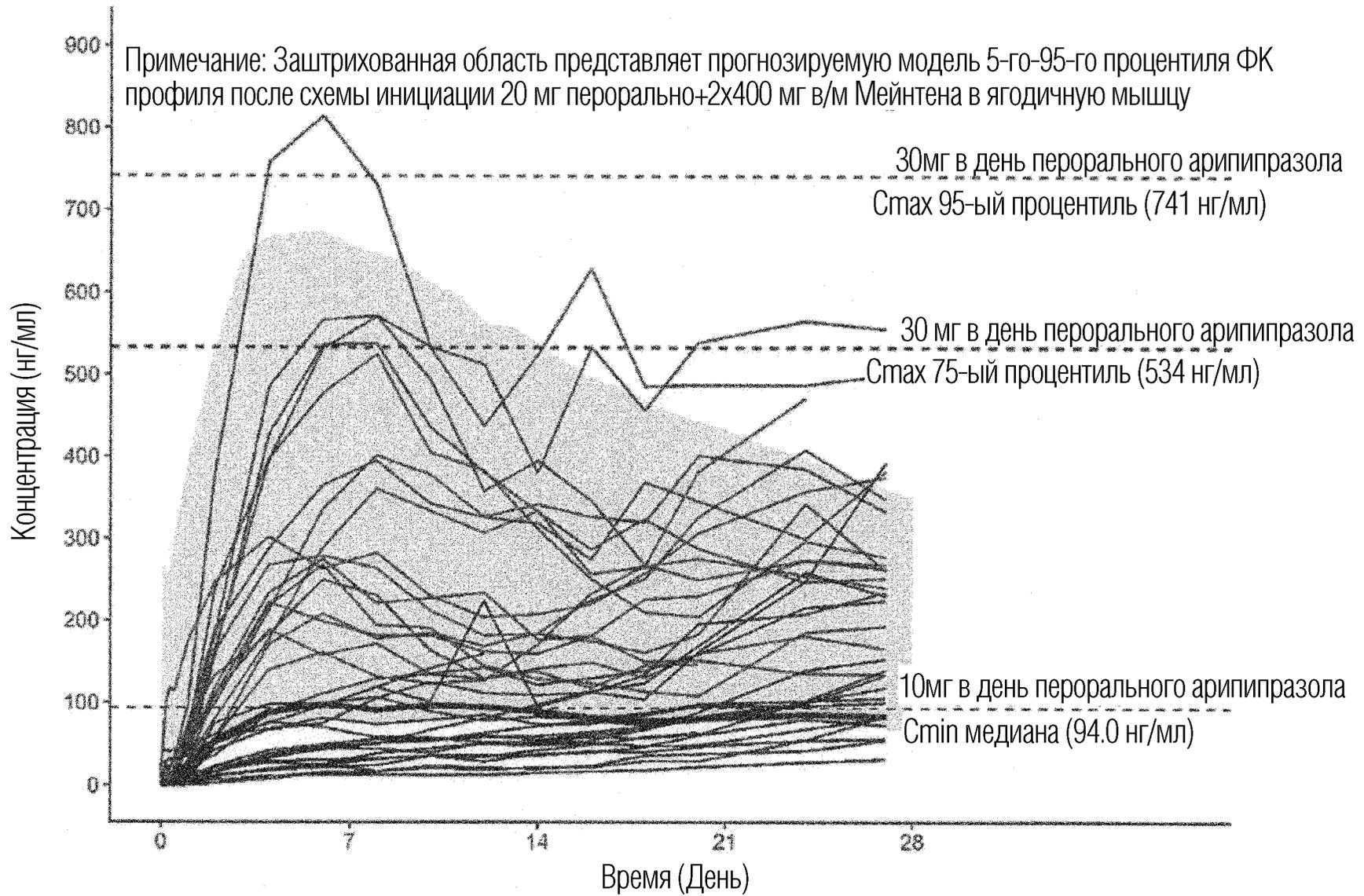
Пропущенное 5-ое (равновесное состояние) в/м введение в дельтовидную мышцу



ФИГ. 9D

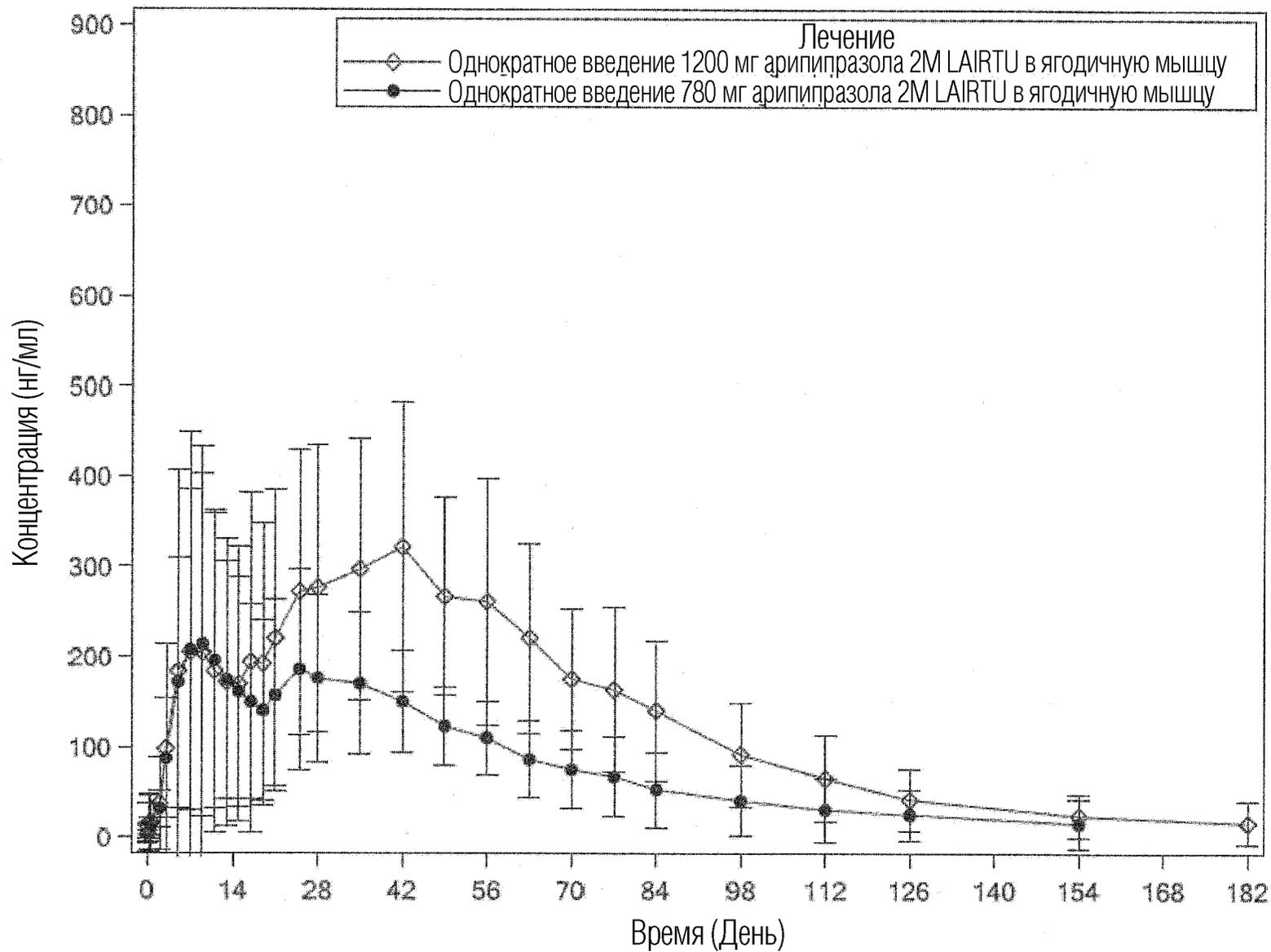


ФИГ. 10

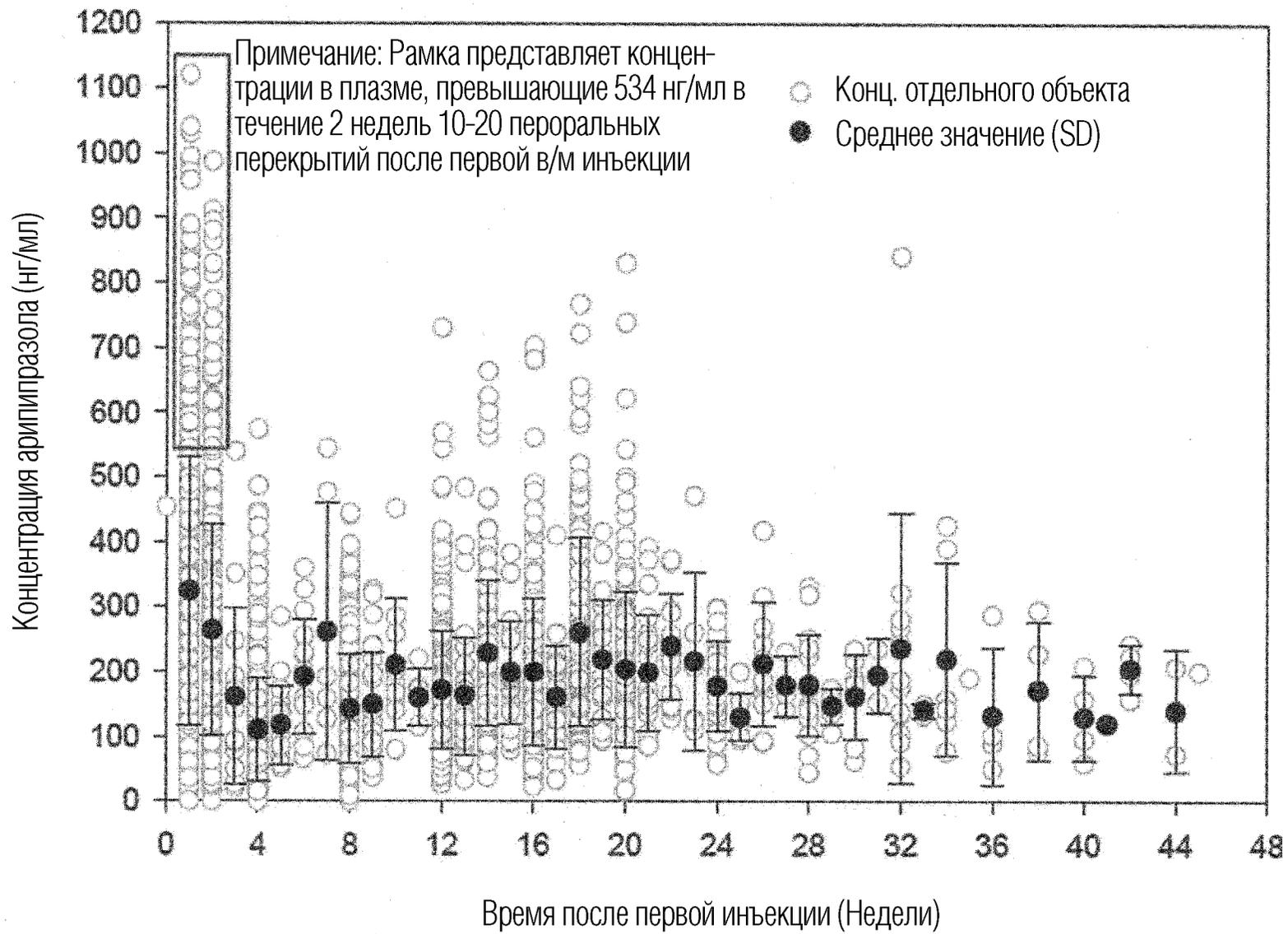


28/30

ФИГ. 11



ФИГ. 12



ФИГ. 13