

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292762 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.24

(51) Int. Cl. A61K 31/496 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.01

(54) СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА АРИПИПРАЗОЛА

(31) 63/003,544

(32) 2020.04.01

(33) US

(86) PCT/JP2021/014192

(87) WO 2021/201238 2021.10.07

(71) Заявитель:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Харлин Мэттью, Ван Сяофэн, Ван
Яньлинь, Рауфиния Араш (JP)

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

(57) Изобретение относится к способам лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа путем введения пациенту инъекционного препарата арипипразола, в которых пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца.

A1

202292762

202292762

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575774ЕА/026

СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА АРИПИПРАЗОЛА

Область техники, к которой относится изобретение

[0001]

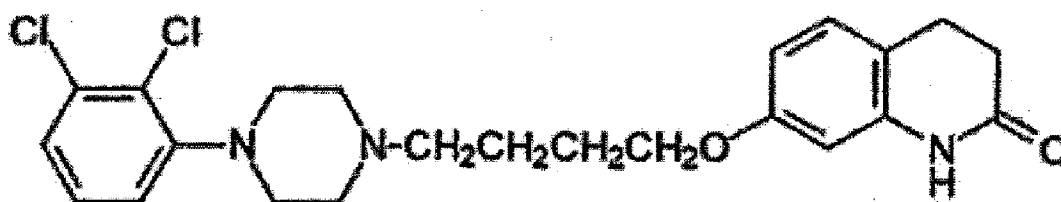
Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/003544, поданной 1 апреля 2020 г.; содержание данной заявки включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

Уровень техники

[0002]

Арипипразол, частичный агонист дофаминовых (D2) и серотониновых 5-HT1A-рецепторов и антагонист серотониновых 5-HT2A-рецепторов, представляет собой атипичное антипсихотическое средство, которое продемонстрировало эффективность в клинических исследованиях для лечения шизофрении и биполярного расстройства I типа у взрослых. 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]



[0003]

Фармацевтическая композиция, содержащая арипипразол, известна как антипсихотическое средство, пригодное для лечения шизофрении. Абилифай Мейнтена(R), внутримышечный (в/м) депо-состав арипипразола, представляет собой суспензию с пролонгированным высвобождением для инъекции. Он одобрен во многих странах для поддерживающей терапии шизофрении и биполярного расстройства I типа у взрослых пациентов, стабилизированных пероральным арипипразолом.

[0004]

В настоящее время одобренный Федеральным управлением по лекарственным средствам США Абилифай Мейнтена(R) для внутримышечных инъекций представляет собой суспензию с пролонгированным высвобождением для ежемесячного введения в дозировках 160 мг, 200 мг, 300 мг и 400 мг арипипразола или его соли. Эти композиции и способы описаны 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.

[0005]

Другие составы композиций пролонгированного действия арипипразола включают применение инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, кристаллическую форму арипипразола или его соли, конкретный суспендирующий агент (суспендирующий агент (А)) и дисперсионную среду. Эти инъекционные препараты известны как готовые к использованию (RTU) составы арипипразола; они описаны, по меньшей мере, в патенте США № 10517951, который включен в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

Сущность изобретения

Техническая проблема

[0006]

Инъекционные препараты RTU арипипразола обеспечивают возможность введения популяциям пациентов с потенциальным риском рецидива, связанного с соблюдением режима лечения, или субоптимальных результатов лечения и достижения терапевтических концентраций в плазме, не полагаясь на ежедневный пероральный прием таблеток. Иными словами, настоящее раскрытие относится к применению инъекционного препарата RTU арипипразола для сведения к минимуму одного или более рецидивов, субоптимальных результатов лечения и/или достижения терапевтической концентрации в плазме. Например, настоящее раскрытие относится к способам лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа путем внутримышечного введения пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в которых пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца. Введение инъекционного препарата приблизительно один раз в два месяца может улучшить соблюдение режима лечения.

Решение проблемы

[0007]

В некоторых аспектах настоящее раскрытие относится к способу лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающему внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца. В способах, раскрытых в настоящем описании, инъекционный препарат содержит количество арипипразола в диапазоне от приблизительно 650 мг до приблизительно 1200 мг. Дополнительно, в способах, раскрытых в настоящем описании, внутримышечное введение пациенту осуществляется в место, выбранное из дельтовидной мышцы, ягодичной мышцы и их комбинаций, например, в ягодичную мышцу.

[0008]

В дополнительных аспектах в способах, предоставленных в настоящем описании, инъекционный препарат дополнительно содержит: воду и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в которых арипипразол или его соль имеет средний диаметр первичных частиц в

диапазоне от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм и концентрация арипипразола или его соли находится в диапазоне от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл. Кроме того, например, в способах, раскрытых в настоящем описании, вводят один или более инъекционных препаратов.

[0009]

В аспектах настоящего раскрытия способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа включает: введение пациенту в ягодичную мышцу инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз каждые 56 дней (8 недель или 2 месяца) и количество арипипразола в инъекционном препарате находится в диапазоне от приблизительно 650 мг до приблизительно 1200 мг.

[0010]

В некоторых дополнительных аспектах настоящее раскрытие относится к способу лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающему: введение пациенту в ягодичную мышцу инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз каждые 56 дней и в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором концентрация арипипразола в инъекционном препарате составляет 300 мг/мл.

[0011]

В некоторых дополнительных аспектах настоящее раскрытие относится к арипипразолу или его соли для применения при лечении шизофрении или биполярного расстройства I типа, в котором арипипразол или его соль следует вводить пациенту, нуждающемуся в таком лечении, способами, раскрытыми в настоящем описании. Дополнительно, настоящее раскрытие также предоставляет применение арипипразола или его соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения шизофрении или биполярного расстройства I типа, в котором арипипразол или его соль вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, способами, раскрытыми в настоящем описании.

Краткое описание чертежей

[0012]

[Фиг. 1] На Фигуре 1 представлены средние (SD) фармакокинетические концентрации после введения первой дозы исследуемого лекарственного препарата, представляющего собой арипипразол 2 месяца (2M) RTU (обозначаемый как «группа Ари 2М») в дозе 960 мг (N=41) (1 инъекция в течение 56 дней) с пероральным введением арипипразола в течение последующих 7 дней с первого дня первого введения Ари 2М RTU, и стандартный компонент представлял собой арипипразол внутримышечное депо (обозначаемый как «Ари в/м депо» или «В/м депо») в дозе 400 мг (N=42) (1 инъекция в течение 28 дней), Абилифай Мейнтена(R) с пероральным введением арипипразола в течение 14 последующих дней с первого дня первого введения Ари в/м депо.

[0013]

[Фиг. 2] На Фигуре 2 представлены средние (SD) фармакокинетические концентрации после 4^{ой} дозы Ари 2М в дозе 960 мг (N=102) арипипразола (с интервалами 56 дней) по сравнению с в/м депо в дозе 400 мг (N=93) арипипразола (28-дневные интервалы) после 7^{ой} и 8^{ой} доз.

[0014]

[Фиг. 3] На Фигуре 3 представлены диаграммы средних (SD) профилей концентрации арипипразола в плазме во времени после введения однократной дозы 780 мг (N=18) или 1200 мг (N=13) арипипразола 2М RTU пролонгированного действия для инъекций, готового к использованию, в ягодичную мышцу объектов с шизофренией.

Описание вариантов осуществления

[0015]

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.

[0016]

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%.

[0017]

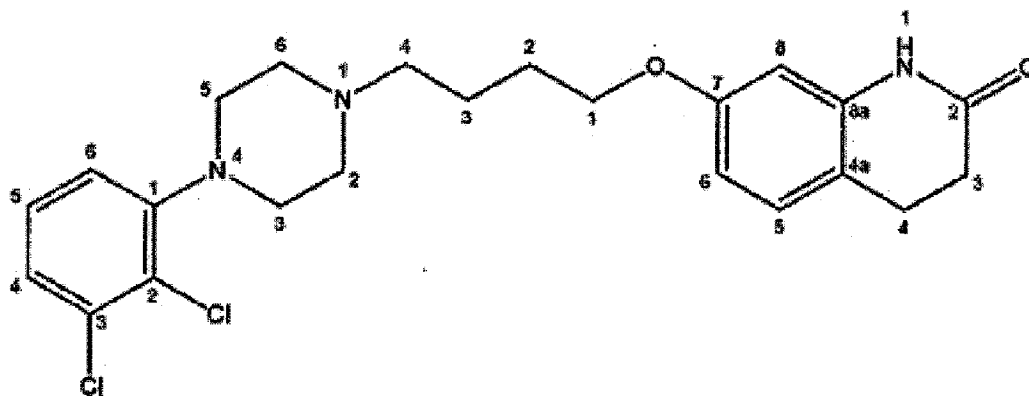
Используемый в настоящем описании термин «лечить», «лечащий» или «лечение», когда он используется в сочетании с нарушением или состоянием, включает любой эффект, например, ослабление, снижение, модулирование, облегчение или устранение, который приводит к улучшению нарушения или состояния. Улучшение или 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 можно использовать для лечения шизофрении и биполярного расстройства I типа в качестве поддерживающей монотерапии. В дополнительных вариантах осуществления раскрытые в настоящее время способы 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.

[0018]

Используемая в настоящем описании ссылка на «арипипразол» относится к

арипипразолу или его соли, кристаллической форме аripипразола или его соли. Аripипразол или его соль могут быть в форме моногидрата (гидрат А аripипразола) 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 аripипразола или его соли в инъекционном препарате настоящего раскрытия, и кроме того, например, аripипразол представляет собой форму моногидрата. Используемый в настоящем описании термин «арипипразол» или его соль относится к соединению, имеющему структуру:

[Хим. 2]



[0019]

Настоящее раскрытие относится к способам лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа путем внутримышечного введения пациенту инъекционного препарата аripипразола, в которых пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца.

[0020]

Варианты осуществления:

[0021]

Без ограничения некоторые варианты осуществления раскрытия включают:

[0022]

1. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий: внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего аripипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца.

[0023]

2. Способ по варианту осуществления 1, в котором введение инъекционного препарата приводит к общему количеству аripипразола у пациента в диапазоне от приблизительно 650 мг до приблизительно 1200 мг каждые два месяца.

[0024]

3. Способ по варианту осуществления 2, в котором введение инъекционного

препарата приводит к общему количеству арипипразола у пациента приблизительно 960 мг каждые два месяца.

[0025]

4. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-3, в котором приблизительно один раз в два месяца включает приблизительно один раз в от 42 дней до 70 дней.

[0026]

5. Способ по варианту осуществления 4, в котором один раз в два месяца включает один раз в приблизительно 56 дней (например, один раз в от 54 дней до 58 дней).

[0027]

6. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-5, в котором пациент страдает шизофренией.

[0028]

7. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-5, в котором пациент страдает биполярным расстройством I типа.

[0029]

8. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-7, в котором внутримышечное введение пациенту осуществляется в место, выбранное из дельтовидной мышцы, ягодичной мышцы и их комбинаций.

[0030]

9. Способ по варианту осуществления 8, в котором место введения представляет собой ягодичную мышцу.

[0031]

10. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-9, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм и концентрация арипипразола или его соли находится в диапазоне от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл.

[0032]

11. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-9, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду для инъекций и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль представляет собой арипипразола моногидрат, арипипразола моногидрат имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 2 мкм до приблизительно 5 мкм и концентрация арипипразола в инъекционном препарате составляет приблизительно 300 мг/мл, рассчитанная на основе безводной формы арипипразола.

[0033]

12. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-11, в котором площадь под кривой концентрация-время (AUC) арипипразола от нулевого момента времени до 56 дней после введения препарата после многократного введения инъекционного препарата по существу равна двукратному AUC арипипразола от нулевого момента времени до 28 дней после введения препарата после многократного введения внутримышечного (в/м) депосостава арипипразола, такого как Абилифай Мейнтена(R) приблизительно один раз в месяц (4 недели или 28 дней), например, как показано на Фигуре 2.

[0034]

13. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-11, дополнительно включающий пероральное введение пациенту твердой лекарственной формы, содержащей арипипразол или его соль, в котором инъекционный препарат и твердую лекарственную форму вводят пациенту в первый день, и твердую лекарственную форму вводят в течение последующих от 5 до 15 дней, начиная с первого дня.

[0035]

14. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца и в котором внутримышечное введение пациенту осуществляется в место, выбранное из дельтовидной мышцы, ягодичной мышцы и их комбинаций.

[0036]

15. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца, в котором внутримышечное введение пациенту осуществляется в место, выбранное из дельтовидной мышцы, ягодичной мышцы и их комбинаций и в котором приблизительно один раз в два месяца включает приблизительно один раз в от 42 дней до 70 дней.

[0037]

16. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца, в котором внутримышечное введение пациенту осуществляется в место, выбранное из дельтовидной мышцы, ягодичной мышцы и их комбинаций, в котором приблизительно один раз в два месяца включает приблизительно один раз в от 42 дней до 70 дней и в котором введение инъекционного препарата пациенту приводит к общему количеству арипипразола в диапазоне от приблизительно 650 мг до приблизительно 1200 мг каждые два месяца.

[0038]

17. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа,

включающий: внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца, в котором внутримышечное введение пациенту осуществляется в место, выбранное из дельтовидной мышцы, ягодичной мышцы и их комбинаций, в котором приблизительно один раз в два месяца включает приблизительно один раз в от 42 дней до 70 дней, в котором введение инъекционного препарата пациенту приводит к общему количеству арипипразола в диапазоне от приблизительно 650 мг до приблизительно 1200 мг каждые два месяца и в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм и концентрация арипипразола или его соли находится в диапазоне от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл.

[0039]

18. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий: введение пациенту в ягодичную мышцу инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в 56 дней (8 недель или 2 месяца) и количество арипипразола в инъекционном препарате находится в диапазоне от приблизительно 650 мг до приблизительно 1200 мг.

[0040]

19. Способ по варианту осуществления 18, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм и концентрация арипипразола в инъекционном препарате составляет приблизительно 300 мг/мл.

[0041]

20. Способ по варианту осуществления 18 или 19, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду для инъекций и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль представляет собой арипипразола моногидрат, арипипразола моногидрат имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 2 мкм до приблизительно 5 мкм и концентрация арипипразола в инъекционном препарате составляет приблизительно 300 мг/мл, рассчитанная на основе безводной формы арипипразола.

[0042]

21. Способ по любому одному из вариантов осуществления 18-20, в котором площадь под кривой концентрация-время (AUC) арипипразола от нулевого момента

времени до 56 дней после введения препарата после многократного введения инъекционного препарата по существу равна двукратному AUC арипипразола от нулевого момента времени до 28 дней после введения препарата после многократного введения внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола, такого как Абилифай Мейнтена(R) приблизительно один раз в месяц (4 недели или 28 дней), например, как показано на Фигуре 2.

[0043]

22. Способ по любому одному из вариантов осуществления 18-20, дополнительно включающий введение арипипразола в твердой лекарственной форме перорально, и твердая лекарственная форма вводится в количестве в диапазоне от 10 мг до 20 мг в день в течение последующих от 5 до 15 дней с первого введения инъекционного препарата.

[0044]

23. Способ по любому одному из вариантов осуществления 18-20, дополнительно включающий введение от 10 мг до 20 мг арипипразола в твердой лекарственной форме перорально в день в течение последующих 7 дней с первого введения инъекционного препарата.

[0045]

24. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий: введение пациенту в ягодичную мышцу инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в 56 дней (8 недель или два месяца), инъекционный препарат вводят пациенту в количестве арипипразола в диапазоне от приблизительно 650 мг до приблизительно 1200 мг и в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм.

[0046]

25. Способ по варианту осуществления 24, дополнительно включающий введение арипипразола в твердой лекарственной форме перорально, и твердая лекарственная форма вводится в количестве в диапазоне от 10 мг до 20 мг в день в течение последующих от 5 до 15 дней с первого введения инъекционного препарата.

[0047]

26. Способ по варианту осуществления 24, дополнительно включающий введение от 10 до 20 мг арипипразола в твердой лекарственной форме перорально в день в течение последующих 7 дней с первого введения инъекционного препарата.

[0048]

27. Способ введения инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, пациенту с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий: пероральное введение пациенту от 10 до 20 мг/день арипипразола или его соли в

течение последующих от 5 до 15 дней, начиная с первого дня;

внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата один раз в приблизительно 56 дней (каждые приблизительно 8 недель или два месяца),

в котором инъекционный препарат, содержащий от приблизительно 650 мг до 1200 мг арипипразола, вводят в первый день, и серия введений позволяет поддерживать средний уровень арипипразола в плазме 90 нг/мл или более, например, по меньшей мере, в течение приблизительно 56 дней.

[0049]

28. Способ по варианту осуществления 27, в котором способ не включает дополнительное пероральное введение арипипразола или его соли.

[0050]

29. Способ введения предварительно заполненного золь-гелевого инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, включающий:

введение от 50 до 300 мг арипипразола в общем количестве одновременно или последовательно от первого дня до 15-го дня или менее и

введение предварительно заполненного золь-гелевого инъекционного препарата, содержащего от 650 до 1200 мг арипипразола, в ягодичную мышцу в первый день; с последующим

введением предварительно заполненного золь-гелевого инъекционного препарата, содержащего от приблизительно 650 мг до 1200 мг арипипразола, в ягодичную мышцу один раз в приблизительно 56 дней (каждые приблизительно 8 недель или два месяца),

в котором серия введений позволяет поддерживать средний уровень арипипразола в плазме 90 нг/мл или более.

[0051]

30. Способ по варианту осуществления 29, в котором предварительно заполненный золь-гелевый инъекционный препарат представляет собой инъекционный препарат, содержащий 300 мг/мл арипипразола, обладающий тиксотропным свойством.

[0052]

31. Способ по варианту осуществления 29 или 30, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит суспендирующий агент, выбранный из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозы или ее соли и любой их комбинации.

[0053]

32. Способ введения инъекционного препарата пролонгированного действия, содержащего арипипразол или его соль, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, включающий:

введение пациенту инъекционного препарата, содержащего от 650 до 1200 мг арипипразола, в ягодичную мышцу один раз в приблизительно 56 дней (каждые приблизительно 8 недель или два месяца),

в котором у пациента наблюдается стабильный уровень арипипразола в плазме вследствие введения арипипразола, но он нуждается в дополнительном введении арипипразола; инъекционный препарат находится в лекарственной форме предварительно заполненной золь-гелевой инъекции и серия введений позволяет поддерживать средний уровень арипипразола в плазме 90 нг/мл или более.

[0054]

33. Способ по варианту осуществления 32, в котором стабильный уровень арипипразола в плазме составляет 90 нг/мл или более.

[0055]

34. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий: внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, приблизительно один раз в два месяца (8 недель или 56 дней), в котором область под кривой концентрация-время (AUC) арипипразола от нулевого момента времени до 56 дней после введения препарата после многократного введения инъекционного препарата по существу равна двукратному AUC арипипразола от нулевого момента времени до 28 дней после введения препарата после многократного введения внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола, такого как Абилифай Мейнтена(R) приблизительно один раз в месяц (4 недели или 28 дней), например, как показано на Фигуре 2.

[0056]

35. Способ по варианту осуществления 34, в котором арипипразол или его соль представляет собой арипипразола моногидрат.

[0057]

36. Способ по варианту осуществления 34 или 35, в котором многократное введение инъекционного препарата представляет собой 4-ое или более введений и многократное введение внутримышечного (ВМ) депо-состава арипипразола представляет собой 7-ое или более введений.

[0058]

37. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий: внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, приблизительно один раз в два месяца (8 недель или 56 дней), в котором концентрация арипипразола в плазме через 56 дней после введения препарата после многократного введения инъекционного препарата по существу равна концентрации арипипразола в плазме через 28 дней после многократного введения внутримышечного (ВМ) депо-состава арипипразола, такого как Абилифай Мейнтена(R) приблизительно один раз в месяц (4 недели или 28 дней), например, как показано на Фигуре 2.

[0059]

38. Способ по варианту осуществления 37, в котором арипипразол или его соль представляет собой арипипразола моногидрат.

[0060]

39. Способ по варианту осуществления 37 или 38, в котором многократное введение инъекционного препарата представляет собой 4-ое или более введений и многократное введение внутримышечного (ВМ) депо-состава арипипразола представляет собой 7-ое или более введений.

[0061]

Инъекционный препарат

[0062]

Инъекционный препарат настоящего раскрытия (например, двухмесячный готовый к использованию (RTU) инъекционный препарат) содержит композицию, содержащую арипипразол, конкретный суспендирующий агент (суспендирующий агент (А)) и дисперсионную среду. Например, инъекционный препарат настоящего раскрытия содержит, по меньшей мере, воду в качестве дисперсионной среды. Воду или водный растворитель, содержащий воду и органический растворитель можно использовать в качестве дисперсионной среды, содержащей, по меньшей мере, воду. В некоторых аспектах дисперсионная среда представляет собой воду и кроме того, например, стерильную воду для инъекций.

[0063]

Конкретный суспендирующий агент (суспендирующий агент А), содержащийся в инъекционном препарате настоящего раскрытия, включает, по меньшей мере, один суспендирующий агент, выбранный из (i) и (ii): (i) поливинилпирролидона и (ii) полиэтиленгликоля и карбоксиметилцеллюлозы или ее соли.

[0064]

В некоторых аспектах инъекционный препарат настоящего раскрытия содержит арипипразол или его соль, воду, и по меньшей мере, один суспендирующий агент, выбранный из групп (i) и (ii): (i) поливинилпирролидона и (ii) полиэтиленгликоля и карбоксиметилцеллюлозы или ее соли, в котором арипипразол или его соль имеют средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм и концентрация арипипразола или его соли находится в диапазоне от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл. В настоящее время раскрытый двухмесячный готовый к использованию (RTU) инъекционный препарат описан в патенте США № 10517951, который включен в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

[0065]

Например, когда инъекционный препарат настоящего раскрытия содержит арипипразол или его соль (который в дальнейшем может называться «инъекционный препарат арипипразола настоящего раскрытия»), концентрация арипипразола или его соли находится в диапазоне от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл. (α) Инъекционные препараты арипипразола RTU при выдерживании превращаются в гель, что может препятствовать осаждению и слеживанию частиц арипипразола, тем самым обеспечивая превосходную стабильность при хранении. Кроме того, поскольку (β)

инъекционный препарат даже в форме геля может легко приобретать текучесть при подвергании его мягкому воздействию, препарат может быть легко введен инъекцией во время использования (во время инъекции). Кроме того, поскольку гелеобразный инъекционный препарат (гелевая композиция) приобретает текучесть (образует зольное состояние) простым нажатием на поршень шприца и выталкиванием препарата через иглу шприца, препарат можно плавно выталкивать через иглу в исходном виде. Следовательно, препарат может обладать тиксотропным свойством и хорошо диспергироваться внутримышечно или подкожно с относительно меньшими местными нарушениями и болью во время инъекции.

[0066]

Иными словами, когда его концентрация составляет 100 мг/мл или ниже, получение инъекционного препарата, который может образовывать гель, может не происходить, даже если используется суспендирующий агент А (или дополнительно проводится выдерживание). Следовательно, инъекционный препарат настоящего раскрытия содержит арипипразол или его соль, используется комбинация применения конкретного суспендирующего агента (суспендирующего агента А) и конкретной концентрации арипипразола или его соли (от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл, например, от приблизительно 250 мг/мл до приблизительно 450 мг/мл и от приблизительно 300 мг/мл до приблизительно 400 мг/мл). Когда инъекционный препарат настоящего раскрытия содержит соль арипипразола, описанная выше концентрация рассчитывается как для арипипразола.

[0067]

В некоторых аспектах инъекционный препарат RTU содержит арипипразол в концентрации от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл, например, от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 500 мг/мл, например, от приблизительно 250 мг/мл до приблизительно 450 мг/мл, кроме того, например, от приблизительно 300 мг/мл до приблизительно 400 мг/мл и дополнительно, например, приблизительно 300 мг/мл.

[0068]

В некоторых аспектах в инъекционном препарате арипипразола настоящего раскрытия, когда (i) поливинилпирролидон содержится в качестве суспендирующего агента А, концентрация поливинилпирролидона находится в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, например, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл и кроме того, например, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл.

[0069]

В некоторых аспектах, когда инъекционный препарат арипипразола настоящего раскрытия содержит (i) поливинилпирролидон в качестве суспендирующего агента А и дополнительно содержит один или более других суспендирующих агентов, по меньшей мере, один член выбран из полиэтиленгликоля и карбоксиметилцеллюлоза или ее соль содержится в качестве одного или более других суспендирующих агентов. Например, эти

инъекционные препараты настоящего раскрытия содержат (i) поливинилпирролидон в качестве суспендирующего агента А, и когда они дополнительно содержат один или более других суспендирующих агентов, они включают суспендирующие агенты в любой комбинации от (i-1) до (i-3), показанной ниже.

[0070]

(i-1) поливинилпирролидон и полиэтиленгликоль

[0071]

(i-2) поливинилпирролидон и карбоксиметилцеллюлоза или ее соль и

[0072]

(i-3) поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлоза или ее соль.

[0073]

Независимо от того, какую комбинацию от (i-1) до (i-3) содержат эти инъекционные препараты настоящего раскрытия, концентрация поливинилпирролидона, как описано выше, составляет от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, например, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл и дополнительно, например, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл. В (i-1) или (i-3) концентрация полиэтиленгликоля составляет от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл и, например, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл. В (i-2) или (i-3) концентрация карбоксиметилцеллюлозы или ее соли составляет от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл, например, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл и дополнительно, например, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл.

[0074]

За счет содержания карбоксиметилцеллюлозы или ее соли можно подавить увеличение вязкости в процессе получения. Это позволяет эффективно измельчать арипипразол или его соль до желаемого размера частиц. В некоторых вариантах осуществления молекулярная масса карбоксиметилцеллюлозы или ее соли находится в диапазоне от 49000 до 300000. Кроме того, за счет содержания полиэтиленгликоля синерезис можно предотвратить, даже если полученный инъекционный препарат хранится в течение длительного периода времени. В некоторых вариантах осуществления молекулярная масса полиэтиленгликоля находится в диапазоне от 400 до 4000. В некоторых вариантах осуществления (i-3) присутствует в инъекционном препарате.

[0075]

В некоторых аспектах, когда инъекционный препарат арипипразола настоящего раскрытия содержит (ii) полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль в качестве суспендирующего агента А, концентрация полиэтиленгликоля составляет от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл и дополнительно, например, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл. Концентрация карбоксиметилцеллюлозы или ее соли составляет от приблизительно 0,5 мг/мл до

приблизительно 50 мг/мл, например, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл и, например, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл.

[0076]

В некоторых аспектах, когда инъекционный препарат арипипразола настоящего раскрытия содержит (ii) полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль в качестве суспендирующего агента А и дополнительно содержит один или более других суспендирующих агентов, поливинилпирролидон может содержаться в качестве одного или более других суспендирующих агентов. Например, инъекционный препарат настоящего раскрытия содержит в качестве суспендирующего агента А (ii) полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, и когда он дополнительно содержит один или более других суспендирующих агентов, содержатся суспендирующие агенты (i-3). В этом случае концентрации полиэтиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозы или ее соли и поливинилпирролидона представляют собой такие же, как описано в (i-3) выше.

[0077]

В некоторых аспектах в инъекционном препарате арипипразола настоящего раскрытия, когда используются суспендирующие агенты (i-3), композиция содержит от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл поливинилпирролидона, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл полиэтиленгликоля, от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл карбоксиметилцеллюлозы или ее соли и от приблизительно 250 мг/мл до приблизительно 450 мг/мл (например, от приблизительно 300 мг/мл до приблизительно 400 мг/мл) арипипразола или его соли. В этом случае полиэтиленгликоль может представлять собой полиэтиленгликоль 400 или полиэтиленгликоль 4000. В некоторых аспектах поливинилпирролидон имеет значение К от приблизительно 12 до приблизительно 20. В дополнительных аспектах арипипразол или его соль имеет средний диаметр первичных частиц от приблизительно 1 мкм до 10 мкм.

[0078]

Поскольку чрезмерно большой средний диаметр первичных частиц арипипразола или его соли может вызывать осаждение, средний диаметр первичных частиц находится в диапазоне от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм и, например, от приблизительно 1 мкм до приблизительно 20 мкм. Когда инъекционный препарат настоящего раскрытия находится в лекарственной форме, которую вводят один раз в два месяца, арипипразол или его соль имеет средний диаметр первичных частиц от приблизительно 1 мкм до приблизительно 50 мкм, например, от приблизительно 1 мкм до приблизительно 10 мкм и дополнительно, например, от приблизительно 2 мкм до приблизительно 5 мкм. Средний диаметр вторичных частиц выше, но не превышает в три раза и дополнительно, например, выше, но не превышает в два раза средний диаметр первичных частиц.

[0079]

В некоторых аспектах инъекционный препарат настоящего раскрытия

соответствующим образом составлен в виде лекарственной формы, которую можно вводить один раз в два месяца. Например, концентрация арипипразола или его соли в инъекционном препарате настоящего раскрытия, который вводят один раз в два месяца, в пересчете на арипипразол составляет от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл, например, от приблизительно 250 мг/мл до приблизительно 500 мг/мл, дополнительно, например, от приблизительно 300 мг/мл до 400 мг/мл и кроме того, например, приблизительно 300 мг/мл. Когда инъекционный препарат вводят один раз в два месяца, объем дозы составляет от приблизительно 2 мл до приблизительно 4 мл, например, от приблизительно 2,2 мл до приблизительно 3,5 мл, дополнительно, например, от приблизительно 2,3 мл до приблизительно 3,4 мл и кроме того, например, приблизительно 3,2 мл.

[0080]

В некоторых аспектах инъекционный препарат арипипразола настоящего раскрытия обеспечивает эффекты (α) и (β), описанные выше. Они могут быть в форме геля или они могут иметь текучесть (т. е. они могут быть в форме золя). Как описано выше, достижение эффектов (α) и (β) может быть объективно подтверждено применением ротационного реометра. Инъекционный препарат может быть составлен в виде лекарственной формы предварительно заполненной золь-гелевой инъекции (также называемой в настоящем описании «предварительно заполненным золь-гелевым инъекционным препаратом»). Этот инъекционный препарат обладает тиксотропным свойством. И препарат может быть в форме геля, когда ему позволяют постоять, и может превращаться в золь, когда он подвергается воздействию.

[0081]

В некоторых аспектах способ получения инъекционного препарата арипипразола включает получение жидкой смеси исходных материалов и измельчение арипипразола или его соли, содержащихся в жидкой смеси, до желаемого среднего диаметра первичных частиц, необязательно с последующим выдерживанием.

[0082]

В некоторых аспектах способ получения гелевого инъекционного препарата арипипразола в соответствии с настоящим изобретением включает выдерживание жидкой смеси при от 5 до 70°C в течение 5 минут или более, при этом жидкая смесь содержит арипипразол или его соль со средним диаметром первичных частиц от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм в концентрации от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл, воду и, по меньшей мере, один суспендирующий агент, выбранный из (i) и (ii): (i) поливинилпирролидона и (ii) полиэтиленгликоля и карбоксиметилцеллюлозы или ее соли.

[0083]

Например, в некоторых дополнительных аспектах может быть использован способ получения, включающий следующие стадии: измельчение арипипразола или его соли до среднего диаметра первичных частиц от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм

в жидкой смеси, содержащей арипипразол или его соль в концентрации от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл, воду и, по меньшей мере, один суспендирующий агент, выбранный из группы, состоящей из (i) и (ii): (i) поливинилпирролидона и (ii) полиэтиленгликоля и карбоксиметилцеллюлозы или ее соли; и выдерживание измельченной жидкой смеси от 5°C до 70°C в течение 5 минут или более.

[0084]

В некоторых аспектах настоящее раскрытие включает введение инъекционного препарата арипипразола, приводя к общему количеству арипипразола в диапазоне от приблизительно 650 мг до приблизительно 1200 мг, например, от приблизительно 690 мг до приблизительно 960 мг, дополнительно, например, от приблизительно 750 мг до приблизительно 960 мг, вводимых пациенту, в котором инъекционный препарат можно необязательно вводить в виде одной или более разделенных инъекций. В некоторых дополнительных аспектах введение инъекционного препарата арипипразола приводит к общему количеству арипипразола у пациента приблизительно 960 мг, в котором вводят один или более инъекционных препаратов. Например, для получения общего количества 960 мг арипипразола, вводимого пациенту, вводят одну (1) инъекцию инъекционного препарата арипипразола, содержащую 300 мг/мл арипипразола. Дозу 960 мг можно необязательно вводить отдельными инъекциями с короткими интервалами. Количество инъекций и концентрация арипипразола варьируются в зависимости от общего количества вводимого арипипразола и концентрации арипипразола, содержащегося в каждом из инъекционных препаратов, как описано выше.

[0085]

В некоторых аспектах введение инъекционного препарата арипипразола объекту осуществляют внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления внутримышечное введение осуществляется в место, выбранное из дельтовидной мышцы, ягодичной мышцы и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления место представляет собой ягодичную мышцу. Например, в зависимости от количества инъекций для введения место инъекции может охватывать различные участки дельтовидной и/или ягодичной мышц.

[0086]

В некоторых аспектах способы введения инъекционного препарата арипипразола, раскрытые в настоящем описании, применяются с частотой приблизительно один раз в два месяца. Например, инъекционный препарат вводят приблизительно один раз в от 42 до 70 дней или в любом промежуточном интервале, и включая конечные точки, например, каждые от 49 до 63 дней, например, каждые от 50 до 60 дней, т. е. 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 дней. В дополнительных аспектах инъекционный препарат вводят приблизительно один раз в 56 дней, например, один раз в от 54 до 58 дней. В дополнительных аспектах инъекционный препарат вводят приблизительно один раз в 8 недель, например, один раз в от 6 недель до 10 недель.

[0087]

В некоторых аспектах способы, раскрытые в настоящем описании, включают

пероральное введение пациенту от 10 до 20 мг/день арипипразола или его соли в течение приблизительно последующих от 5 до 15 дней, например, приблизительно последующих от 7 до 14 дней, дополнительно, например, приблизительно последующих 7 дней с первого дня введения и внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, один раз в приблизительно 56 дней (каждые 8 недель или два месяца), в которых инъекционный препарат, содержащий от приблизительно 650 мг до 1200 мг арипипразола, вводится в первый день. Серия введений позволяет среднему уровню арипипразола в плазме поддерживаться при 90 нг/мл или более. Например, пероральное введение может осуществляться в виде твердой лекарственной формы, содержащей от 10 до 20 мг/день арипипразола или его соли, и твердая лекарственная форма может вводиться в течение последующих от 5 до 15 дней, например, в течение последующих от 7 дней до 14 дней и дополнительно, например, в течение последующих 7 дней. Кроме того, например, твердая лекарственная форма может быть введена пациенту в общем количестве от 50 мг до 300 мг, от 60 мг до 280 мг, от 70 мг до 280 мг или от 70 мг до 140 мг арипипразола.

[0088]

В некоторых аспектах твердая лекарственная форма настоящего раскрытия представляет собой пероральную таблетку (арипипразол). В некоторых вариантах осуществления пероральные таблетки арипипразола являются доступными, например, в дозах 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг и являются доступными в однократной пероральной дозе, выбранной от 10 мг до 20 мг. В некоторых вариантах осуществления пероральные таблетки арипипразола могут включать неактивные ингредиенты. 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 Алюминиевый лак.

[0089]

В некоторых аспектах инъекционный препарат настоящего раскрытия может быть помещен в шприц в исходном виде для использования в качестве предварительно заполненного шприца. Это упрощает конструкцию шприца и уменьшает размер и массу. Когда инъекционный препарат настоящего раскрытия помещают в шприц, в дополнительном варианте осуществления суспензию золь можно вводить простым нажатием на шток поршня шприца и выбрасыванием инъекционного препарата настоящего раскрытия через иглу шприца. Предоставляется предварительно заполненный шприц, который обеспечивает клиническое удобство и работоспособность, поэтому он наиболее пригоден в медицине и промышленности. Пример получения такого предварительно заполненного шприца состоит в том, что инъекционный препарат изготавливают способом, описанным выше, препарат предварительно заполняют в шприц и затем оставляют выдерживаться таким образом, как описано выше, чтобы инъекционный препарат превратился в гель. Настоящее раскрытие также включает набор, оснащенный описанным

выше предварительно заполненным шприцем.

Примеры

[0090]

Клинические фармакологические исследования

[0091]

ПРИМЕР ОДИН

[0092]

Было представлено однофазное 1b, открытое, многодозовое, рандомизированное, в параллельных группах исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики внутримышечного депо арипипразола, вводимого в ягодичную мышцу у взрослых объектов с шизофренией или биполярным расстройством I типа. Лечение длилось более 32 недель, при этом исследуемый лекарственный препарат представлял собой арипипразол 2 месяца (2M) RTU (обозначаемый как «Ари 2М группа») в дозе 960 мг (1 инъекция в течение 56 дней) и эталонный компонент представлял собой арипипразол внутримышечное депо (обозначаемый как «Ари в/м депо» или «В/м депо») в дозе 400 мг (1 инъекция в течение 28 дней), Абилифай Мейнтена(R). Первичными конечными точками являлись (1) безопасность и переносимость (например, нежелательные явления (НЯ), показатели жизненно важных функций, ЭКГ, лабораторные исследования, физические осмотры, электрофизиологическое исследование (ЭФИ), ВАШ, оценка инъекций исследователями и C-SSR) и (2) фармакокинетика, например, сходство концентрации в плазме в последний день приема внутрь после конечной дозы и сходство экспозиции арипипразола (AUC) в течение интервала дозирования после конечной дозы. Вторичными конечными точками являлись ФК и эффективность после введения 2M RTU 960 мг и в/м депо 400 мг, соответственно.

[0093]

Арипипразол 2 месяца (2 месяца) RTU

[0094]

Инъекционный препарат 2 месячный (2M) RTU поставлялся в виде арипипразола в/м депо 300 мг/мл готовой к использованию однократной инъекции Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd. Инъекционный препарат содержал арипипразола моногидрат, натрия карбоксиметилцеллюлозу (5 мг/мл), повидон K17 (4 мг/мл), полиэтиленгликоль 400 (1 мг/мл), моногидрат одноосновного фосфата натрия (0,74 мг/мл), хлорид натрия (6,1 мг/мл), гидроксид натрия (регулятор pH) и воду для инъекций. Концентрация арипипразола в инъекционном препарате составляла 300 мг/мл. Эту концентрацию рассчитывали на основе безводной формы арипипразола.

[0095]

Инъекционный препарат пролонгированного действия (LAI) 2 месячный (2M) RTU вводили взрослому объекту (N=41) с 56-дневными (± 2 дня) интервалами с 300 мг/мл арипипразола в инъекционном препарате (3,2 мл/инъекция) в течение курса 32 недель (всего 4 инъекции), и введение происходило в ягодичную мышцу объекта. От 10 до 20 мг арипипразола вводили перорально в таблетках в день в течение последующих 7 дней,

начиная с первого дня первого введения инъекционного препарата 2М RTU.

[0096]

Арипипразол внутримышечное депо (Эталон)

[0097]

Внутримышечный (в/м) депо-состав арипипразола поставляли в виде лиофилизированной виалы с однократной дозировкой 400 мг. Указанные на этикетке дозировки были рассчитаны на основе безводной формы (арипипразол). В некоторых вариантах осуществления неактивные ингредиенты (на вводимую дозу) для продукта с дозировкой 400 мг включают карбоксиметилцеллюлозу натрия (16,64 мг), маннит (83,2 мг), моногидрат одноосновного фосфата натрия (1,48 мг) и гидроксид натрия (регулятор pH). Инъекционная суспензия с пролонгированным высвобождением в виале с дозировкой 400 мг может использоваться для корректировки дозировки; то есть у пациентов, которые являются медленными метаболиторами CYP2D6 и у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы CYP3A4 или ингибиторы CYP2D6. Коррекция дозы для 200 мг и 160 мг может быть получена путем использования виалы с дозировкой 400 мг для внутримышечной инъекции в дельтовидную или ягодичную мышцу пациентов, принимающих ингибиторы CYP2D6, ингибиторы CYP3A4 или CYP3A4 более 14 дней.

[0098]

Внутримышечный (в/м) депо-состав арипипразола (дозировка 400 мг) вводили взрослому объекту (N=42) с интервалами в 28 дней (± 2 дня) в течение курса 32 недель (всего 8 инъекций). От 10 до 20 мг арипипразола вводили перорально в таблетке в день в течение последующих 14 дней, начиная с первого дня первого введения в/м депо-состава.

[0099]

Распределение: Как указано в Таблицах 2 и 3, исходные характеристики объектов были сбалансированы по группам лечения, т. е. диагноз, пол, раса/этническая принадлежность, возраст и индекс массы тела (ИМТ) были одинаковыми. Частота прекращения лечения (Таблица 1) была ниже в группе Арипипразол 2М (23%), по сравнению с группой в/м депо (31%). Причинами прекращения лечения в обеих группах лечения были отказ от участия в исследовании, нежелательное явление и утрата связи в ходе наблюдения.

[Таблица 1]

ТАБЛИЦА 1: Распределение участников клинического исследования

	Арипипразол 2М RTU 960 мг			Арипипразол в/м депо 400 мг		
	Устойчи вый	Выборочн ый	Все	Устойчивы й	Выборочны й	Все
Рандомизированное	42 (100,0)	90 (100,0)	132 (100,0)	42 (100,0)	92 (100,0)	134 (100,0)
Завершенное	36 (85,7)	66 (73,3)	102 (77,3)	34 (81,0)	58 (63,0)	92 (68,7)

Прерванное	6 (14,3)	24 (26,7)	30 (22,7)	8 (19,0)	34 (37,0)	42 (31,3)
Нежелательное явление	1 (2,4)	4 (4,4)	5 (3,8)	2 (4,8)	8 (8,7)	10 (7,5)
Утрата связи в ходе наблюдения	1 (2,4)	2 (2,2)	3 (2,3)	1 (2,4)	6 (6,5)	7 (5,2)
Отклонение от протокола	1 (2,4)	1 (1,1)	2 (1,5)	1 (2,4)	1 (1,1)	2 (1,5)
Отказ от участия	3 (7,1)	13 (14,4)	16 (12,1)	4 (9,5)	14 (15,2)	18 (13,4)
Решение лечащего врача	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,7)
Другие: COVID-19 (нет)	0 (0,0)	2 (2,2)	2 (1,5)	0 (0,0)	3 (3,3)	3 (2,2)
Другие: Не вследствие COVID-19	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,7)

[0100]

[Таблица 2]

ТАБЛИЦА 2: Демографические характеристики объекта

	Арипипразол 2М RTU 960 мг			Арипипразол в/м депо 400 мг		
	Шизофрения	Биполярное расстройство	Все	Шизофрения	Биполярное расстройство	Все
Рандомизированное	92	40	132	93	41	134
Возраст (средний)	48,1	47,2	47,8	47,7	44,8	46,8
Пол (%Женщины)	27 (29,3)	15 (37,5)	42 (31,8)	26 (28,0)	22 (53,7)	48 (35,8)
ИМТ (кг/м ²)	28,2	28,1	28,2	29,1	27,2	28,6
Раса (%)						

Белая	11 (12,0)	18 (45,0)	29 (22,0)	12 (12,9)	21 (51,2)	33 (24,6)
Черная или афроамерикан цы	80 (87,0)	19 (47,5)	99 (75,0)	77 (82,8)	18 (43,9)	95 (70,9)
Этничность (%)						
Испанского или латино- американског о происхожден ия	4 (4,3)	8 (20,0)	12 (9,1)	4 (4,3)	7 (17,1)	11 (8,2)
Не испанского или латино- американског о происхожден ия	87 (94,6)	32 (80,0)	119 (90,2)	88 (94,6)	34 (82,9)	122 (91,0)

[0101]

[Таблица 3]

ТАБЛИЦА 3: Характеристики основного заболевания объекта (Среднее (SD))

	Арипипразол 2М RTU 960 мг			Арипипразол в/м депо 400 мг		
	Шизофрен ия	Биполярно е расстройст во	Все	Шизофрен ия	Биполярное расстройст во	Все
Рандомизирова нное	92	40	132	93	41	134
SWN-S общая оценка	94,3 (16,4)	92,1 (17,2)	93,7 (16,6)	95,6 (15,6)	88,6 (18,6)	93,6 (16,8)
PANSS общая оценка	62,0 (13,5)	н.д.	н.д.	61,8 (13,5)	н.д.	н.д.
CGI-шкала	3,3 (0,9)	н.д.	н.д.	3,1 (0,9)	н.д.	н.д.

оценки степени тяжести						
YMARS общая оценка	н.д.	6,7 (7,3)	н.д.	н.д.	9,4 (8,2)	н.д.
MADRS общая оценка	н.д.	10,9 (9,4)	н.д.	н.д.	13,5 (9,7)	н.д.
CGI-BP степень тяжести	н.д.		н.д.	н.д.		н.д.
Мания	н.д.	1,8 (1,0)	н.д.	н.д.	2,3 (1,2)	н.д.
Депрессия	н.д.	2,2 (1,2)	н.д.	н.д.	2,5 (1,1)	н.д.
Общее БП заболевание	н.д.	2,4 (1,1)	н.д.	н.д.	2,8 (1,2)	н.д.

SWN-S: Субъективная шкала оценки благополучия на фоне нейролептической терапии; PANNS: Шкала оценки позитивных и негативных синдромов; CGI-шкала оценки степени тяжести: Шкала общего клинического впечатления о степени тяжести заболевания; YMARS: Шкала Янга для оценки мании; MADRS: Шкала Монтгомери - Асберг для оценки депрессии; CGI-BP: Шкала общего клинического впечатления-версия для биполярных расстройств

[0102]

Безопасность: В этом клиническом исследовании наиболее частым нежелательным явлением было увеличение массы тела (22,7% Ари 2М по сравнению с 20,9% Ари в/м депо). Боль в месте инъекции была вторым по частоте нежелательным явлением (18,2% Ари 2М по сравнению с 9,0% Ари в/м депо). Восприятие боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и оценка места инъекции исследователем оказались умеренными и стабильными на протяжении всего исследования, что было сопоставимо между группами лечения. Частота возникновения серьезных нежелательных явлений, возникших во время лечения (НЯВЛ), была одинаковой для группы Ари 2М (4,5%) и в/м депо (6,0%). В группе Ари 2М меньше объектов (3,0%) прекратили прием исследуемого лекарственного препарата (ИМР) вследствие нежелательных явлений по сравнению с группой в/м депо (7,5%). Для обеих групп не наблюдалось заметных различий в лабораторных исследованиях, электрокардиограмме (ЭКГ) и основных показателях жизнедеятельности, за исключением частоты нового эпизода внутреннего интервала QT, скорректированного на большую частоту с использованием формулы Фридеричия (QTc) > 450 мс, для группы Ари 2М (0,7%) ниже, чем в группе в/м депо (4,5%).

[0103]

Фармакокинетика. Фармакокинетические данные представлены на Фигурах 1 и 2. На Фигуре 1 представлены средние (SD) фармакокинетические концентрации после первого введения Ари 2М в дозе 960 мг арипипразола с пероральным введением

арипипразола в течение последующих 7 дней по сравнению с в/м депо в дозе 400 мг арипипразола при пероральном приеме арипипразола в течение последующих 14 дней. В Таблице 4 ниже приведены средние значения (стандартное отклонение - SD) концентрации в плазме (нг/мл) Ари 2М в дозе 960 мг и в/м депо в дозе 400 мг через 7 и 14 дней.

[0104]

ТАБЛИЦА 4: Сравнение концентрации в плазме (нг/мл) Ари 2М в дозе 960 мг и в/м депо в дозе 400 мг через 7 и 14 дней.

[Таблица 4]

	N	Среднее значение (SD) День 7	Среднее значение (SD) День 14
2 М 960 мг	41	221 (178)	119 (98)
в/м 400 мг	42	227 (113)	229 (121)

[0105]

На Фигуре 2 представлены средние (SD) фармакокинетические концентрации после 4^{ой} дозы Ари 2М в дозе 960 мг арипипразола по сравнению с в/м депо в дозе 400 мг арипипразола после 7^{ой} и 8^{ой} доз.

[0106]

Наконец, в Таблицах 5 и 6 ниже предоставлены сводные данные о ФК параметрах и первичных ФК конечных точках, соответственно.

[0107]

[Таблица 5]

ТАБЛИЦА 5: Фармакокинетические параметры

ФК параметр	Арипипразол 2М LA1 960 мг	Арипипразол в/м депо 400 мг	Арипипразол в/м депо 400 мг
	Четвертая доза	Седьмая доза	Восьмая доза
C _{max} (нг/мл)	342 (157) ^b	339 (168) ^d	344 (212) ^f
t _{max} (день) ^a	28,0 (0,930-49,0) ^b	6,97 (1,05-28,0) ^d	4,07 (0,00-28,0) ^f
AUC ₀₋₅₆ (нг ·день/мл)	14700 (7460) ^b	н.д.	н.д.
AUC ₀₋₂₈ (нг ·день/мл)	7190 (3470) ^b	7760 (4300) ^d	7840 (5170) ^f
AUC ₂₉₋₅₆ (нг ·день/мл)	7500 (4200) ^b	н.д.	н.д.
PTF%	63,4 (25,1) ^b	н.д.	48,3 (19,0) ^f
C ₂₈ (нг/мл)	н.д.	255 (137) ^e	257 (162) ^g
C ₅₆ (нг/мл)	250 (128) ^c	н.д.	н.д.

^aМедиана (мин - макс),

^bn=34.

^cn=96.

^dn=33.

^en=88.

^fn=32.

^gn=82.

[Таблица 6]

ТАБЛИЦА 6: Фармакокинетические параметры

	ФК параметр	GMR	90% CI	P-величина
Арипипразол 2М LAI 960 мг (Т) по сравнению с Арипипразолом в/м депо 400 мг (R)	AUC ^a	1,006 ^c	0,851-1,190	0,0129
	C ₅₆ /C ₂₈ ^b	1,011 ^d	0,893-1,145	0,0011
	C _{max} ^b	1,071 ^c	0,903-1,270	0,0029

^aAUC₀₋₅₆ после четвертого введения арипипразола 2М LAI 960 мг или сумма AUC₀₋₂₈ после седьмого и восьмого введения арипипразола в/м депо 400 мг.

^bПосле четвертого введения арипипразола 2М LAI 960 мг или восьмого введения арипипразола в/м депо 400 мг.

^cn=34 арипипразол 2М LAI 960 мг, 32 арипипразол в/м депо 400 мг.

^dn=96 арипипразол 2М LAI 960 мг, 82 арипипразол в/м депо 400 мг.

1: GMR (AUC₀₋₅₆ после Ари 2М RTU 960 мг 4ая инъекция/сумма AUC₀₋₂₈ после Ари в/м депо 400 мг 7ая и 8ая инъекции) получено из ANOVA для логарифмически преобразованных ФК параметров, включая лекарственный состав и популяцию заболеваний как фиксированные эффекты. GMR относится к соотношению геометрических средних.

2: GMR (C₅₆ после Ари 2М RTU 960 мг 4ая инъекция/C₂₈ после Ари в/м депо 400 мг 8ая инъекция) получено из ANOVA для логарифмически преобразованных ФК параметров, включая лекарственный состав, ФК график отбора образцов и популяцию заболеваний как фиксированные эффекты. C₅₆ относится к концентрации арипипразола в плазме через 56 дней после введения препарата. C₂₈ относится к концентрации арипипразола в плазме через 28 дней после введения препарата.

3: Получено на основе одностороннего t-критерия лекарственного состава в рамках конкретного ANOVA, приведенного выше, для проверки нулевой гипотезы соотношения ФК-параметра для АРИ 2М RTU 960 мг и ФК-параметра для Ари в/м депо 400 мг ≤ 0,8.

[0108]

Эффективность: Общие оценки SWN-S, PANSS, MADRS и YMRS не показали статистически значимой разницы между группами Ари 2М и в/м депо. Кроме того, SWN-S и PANSS показали численное улучшение изменений по сравнению с исходными результатами для группы Ари 2М для объектов с шизофренией. В целом, лечебные эффекты

группы Ари 2М сопоставимы с группой в/м депо как для объектов с шизофренией, так и для объектов с биполярным расстройством I типа.

[0109]

Краткое изложение результатов оценки эффективности и выводы:

- Объекты с шизофренией оставались стабильными с низкими показателями PANSS и CGI-S в течение всего периода исследования в обеих группах лечения, без каких-либо клинически значимых различий между группами лечения на протяжении периода исследования.

- Не было продемонстрировано клинически значимой разницы между 2 группами лечения по общей оценке MADRS или общей оценке YMRS для объектов с биполярным расстройством I типа.

- Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем оценки степени тяжести заболевания по шкале CGI-BP для общего биполярного расстройства и среднее изменение по сравнению с предыдущей фазой для общего биполярного расстройства было минимальным и одинаковым между 2 группами лечения на протяжении всех недель.

- Средняя оценка CGI-I была одинаковой между 2 группами лечения для объектов с шизофренией и для объектов с биполярным расстройством I типа.

- Не было продемонстрировано клинически значимой разницы между 2 группами лечения по общей оценке SWN-S для объектов с шизофренией или биполярным расстройством I типа.

[0110]

Общие выводы

[0111]

Распределение: Показатель завершения на 32 неделе для группы Ари 2М был выше, чем для в/м депо. Тремя главными причинами прекращения лечения в обеих группах лечения были прекращение участия объектами, нежелательное явление и утрата связи в ходе наблюдения.

[0112]

Безопасность: Многократное введение арипипразола 2М LAI 960 мг в ягодичную мышцу в целом было безопасным и хорошо переносимым у пациентов с шизофренией или биполярным расстройством I типа и не вызывало каких-либо новых проблем с безопасностью. Клиническая безопасность арипипразола 2М LAI 960 мг по сравнению с арипипразолом в/м депо 400 мг была продемонстрирована при общей одинаковой частоте возникновения НЯВЛ и отклонений лабораторных показателей в обеих группах лечения. Наиболее часто сообщаемые НЯВЛ (>10% объектов в любой группе) в виде боли в месте инъекции и увеличения массы тела согласуются с известным профилем безопасности арипипразола.

[0113]

Фармакокинетика:

- Арипипразол 2М LAI 960 мг имел аналогичную AUC_{0-56} арипипразола после

четвертой дозы по сравнению с суммой AUC_{0-28} после седьмой и восьмой дозы арипипразола в/м депо 400 мг (GMR [90% ДИ (доверительный интервал)]: 1,006 [0,851, 1,190]).

- Арипипразол 2М LAI 960 мг имел аналогичный C_{56} арипипразола после четвертой дозы по сравнению с C_{28} после восьмой дозы арипипразола в/м депо 400 мг (GMR [90% ДИ]: 1,011 [0,893, 1,145]).

[0114]

Эффективность: Лечебные эффекты группы арипипразола 2М LAI 960 мг были сопоставимы с эффектами группы арипипразола в/м депо 400 мг в отношении изменений по сравнению с исходным уровнем PANSS и CGI-S (для объектов с шизофренией); MADRS, YMRS и CGI-BP (для объектов с биполярным расстройством I типа) и CGI-I и SWN-S (для всех объектов).

[0115]

ПРИМЕР ДВА

[0116]

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

[0117]

Данное исследование представляло собой открытое многоцентровое исследование с однократной нарастающей дозой на параллельных группах для определения ФК, безопасности и переносимости однократного введения 780 мг (когорты 1) и 1200 мг (когорты 2) высокодозированного состава арипипразола 2М RTU в ягодичную мышцу взрослых объектов с шизофренией. Данные этого исследования являются вспомогательной информацией. В целом арипипразол 2М RTU 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 2М RTU арипипразола приводило к устойчивым концентрациям арипипразола в плазме, в результате чего концентрации арипипразола в плазме постоянно превышали средний ФК профиль после однократного введения 400 мг Абилифай Мейнтена(R) в ягодичную мышцу. Данные по безопасности от этой подгруппы объектов были оценены и сопоставлены с известным профилем безопасности Абилифай Мейнтена(R).

[0118]

Арипипразол 2М RTU представлял собой препарат с пролонгированным высвобождением для приема каждые 2 месяца в оцениваемых уровнях дозы. Увеличение интервала дозирования для арипипразола 2М RTU было в основном связано с увеличением дозы при сохранении минимальных концентраций арипипразола, сравнимых с Абилифай Мейнтена(R), после многократных доз. Арипипразол 2М RTU был разработан с более высокими концентрациями арипипразола в лекарственном продукте (300 мг/мл по

сравнению 200 мг/мл) и незначительными изменениями в наполнителе по сравнению с продаваемым/одобренным в настоящее время Абилифай Мейнтена(R). Среднее распределение частиц арипипразола по размерам и профиль растворения для состава арипипразола 2M RTU были сопоставимы 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 у объектов с шизофренией представлены на Фигуре 3.

[0119]

Краткое изложение ФК параметров арипипразола после однократного введения однократной дозы 780 мг или 1200 мг арипипразола в ягодичную мышцу у объектов с шизофренией представлено в Таблице 7 ниже.

[0120]

ТАБЛИЦА 7: Средние (SD) фармакокинетические параметры арипипразола после введения однократной дозы 780 мг или 1200 мг арипипразола 2M RTU в ягодичную мышцу объектов с шизофренией

[Таблица 7]

ФК параметр	Арипипразол 2M RTU LAI 780 мг (n=18)	Арипипразол 2M RTU LAI 1200 мг (n=13)
C _{max} (нг/мл)	271 (157)	391 (200)
t _{max} (день) ^a	25,1 (4,07-76,0)	41,0 (6,09-61,9)
AUC _t (нг·день/мл)	12600 (3710)	23800 (7620)
AUC _∞ (нг·день/мл)	13400 (4600) ^b	24700 (8080) ^c
t _{1/2} (день)	22,1 (16,5) ^b	20,0 (9,2) ^c
CL/F (мл/день/кг)	763 (299) ^b	596 (207) ^c
C _{max} /Доза (нг/мл/мг)	0,347 (0,201)	0,326 (0,167)
AUC _t /Доза ([нг·день/мл]/мг)	16,1 (4,75)	19,8 (6,35)
AUC _∞ /Доза ([нг·день/мл]/мг)	17,2 (5,90) ^b	20,6 (6,73) ^c

[0121]

Из Таблицы 7 видно, что AUC_∞ представляет собой площадь под кривой концентрация-время, рассчитанную от нулевого момента времени до бесконечности; AUC_t 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_{max} представляет собой время достижения максимальной (пиковой) концентрации в плазме; $t_{1/2}$ представляет собой период полувыведения. Дополнительно, ^aМедиана (минимум-максимум); ^b $n=14$ и ^c $n=11$.

[0122]

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.

[0123]

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.

[0124]

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.

[0125]

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 лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий:

внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в два месяца.

2. Способ по п.1, в котором введение инъекционного препарата приводит к общему количеству арипипразола у пациента в диапазоне от приблизительно 650 мг до приблизительно 1200 мг каждые два месяца.

3. Способ по п.2, в котором введение инъекционного препарата приводит к общему количеству арипипразола у пациента приблизительно 960 мг каждые два месяца.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором приблизительно один раз в два месяца включает приблизительно один раз в от 42 дней до 70 дней.

5. Способ по п.4, в котором один раз в два месяца включает один раз в от 54 дней до 58 дней.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором пациент страдает шизофренией.

7. Способ по любому одному из пп.1-5, в котором пациент страдает биполярным расстройством I типа.

8. Способ по любому из пп.1-7, в котором внутримышечное введение пациенту осуществляется в ягодичную мышцу.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм и концентрация арипипразола или его соли находится в диапазоне от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 600 мг/мл.

10. Способ по любому из пп.1-8, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду для инъекций и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль представляет собой арипипразола моногидрат, арипипразола моногидрат имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 2 мкм до приблизительно 5 мкм и концентрация арипипразола в инъекционном препарате составляет приблизительно 300 мг/мл, рассчитанная на основе безводной формы арипипразола.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором площадь под кривой концентрация-время (AUC) арипипразола от нулевого момента времени до 56 дней после введения препарата после многократного введения инъекционного препарата по существу равна двукратному AUC арипипразола от нулевого момента времени до 28 дней после введения препарата после многократного введения внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола, такого как Абилифай Мейнтена(R) приблизительно один раз в месяц (4

недели или 28 дней), например, как показано на Фигуре 2.

12. Способ по любому из пп.1-10, дополнительно включающий пероральное введение пациенту твердой лекарственной формы, содержащей арипипразол или его соль, в котором инъекционный препарат и твердую лекарственную форму вводят пациенту в первый день, и твердую лекарственную форму вводят в течение последующих от 5 до 15 дней, начиная с первого дня.

13. Способ лечения пациента с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий:

введение пациенту в ягодичную мышцу инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль,

в котором пациенту вводят инъекционный препарат приблизительно один раз в 56 дней, и количество арипипразола в инъекционном препарате составляет приблизительно 960 мг.

14. Способ по п.13, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 30 мкм и концентрация арипипразола в инъекционном препарате составляет приблизительно 300 мг/мл.

15. Способ по п.13 или 14, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит: воду для инъекций и суспендирующий агент, включающий поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и карбоксиметилцеллюлозу или ее соль, в котором арипипразол или его соль представляет собой арипипразола моногидрат, арипипразола моногидрат имеет средний диаметр первичных частиц в диапазоне от приблизительно 2 мкм до приблизительно 5 мкм и концентрация арипипразола в инъекционном препарате составляет приблизительно 300 мг/мл, рассчитанная на основе безводной формы арипипразола.

16. Способ по любому из пп.13-15, в котором площадь под кривой концентрация-время (AUC) арипипразола от нулевого момента времени до 56 дней после введения препарата после многократного введения инъекционного препарата по существу равна двукратному AUC арипипразола от нулевого момента времени до 28 дней после введения препарата после многократного введения внутримышечного (в/м) депо-состава арипипразола, такого как Абилифай Мейнтена(R) приблизительно один раз в месяц (4 недели или 28 дней), например, как показано на Фигуре 2.

17. Способ по любому из пп.13-15, дополнительно включающий введение арипипразола в твердой лекарственной форме перорально, и твердая лекарственная форма вводится в количестве в диапазоне от 10 мг до 20 мг в день в течение последующих от 5 до 15 дней с первого введения инъекционного препарата.

18. Способ по любому из пп.13-15, дополнительно включающий введение от 10 мг до 20 мг арипипразола в твердой лекарственной форме перорально в день в течение

последующих 7 дней с первого введения инъекционного препарата.

19. Способ введения инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, пациенту с шизофренией или биполярным расстройством I типа, включающий:

пероральное введение пациенту от 10 до 20 мг/день арипипразола или его соли в течение последующих от 5 до 15 дней, начиная с первого дня;

внутримышечное введение пациенту инъекционного препарата один раз в приблизительно 56 дней (каждые приблизительно 8 недель или два месяца),

в котором инъекционный препарат, содержащий от приблизительно 650 мг до 1200 мг арипипразола, вводят в первый день, и серия введений позволяет поддерживать средний уровень арипипразола в плазме 90 нг/мл или более.

20. Способ по п.19, в котором способ не включает дополнительное пероральное введение арипипразола или его соли.

21. Способ введения предварительно заполненного золь-гелевого инъекционного препарата, содержащего арипипразол или его соль, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, включающий:

введение от 50 до 300 мг арипипразола в общем количестве перорально и одновременно или последовательно от первого дня до 15-го дня или менее и

введение предварительно заполненного золь-гелевого инъекционного препарата, содержащего от 650 до 1200 мг арипипразола, в ягодичную мышцу в первый день; с последующим

введением предварительно заполненного золь-гелевого инъекционного препарата, содержащего от приблизительно 650 мг до 1200 мг арипипразола, в ягодичную мышцу один раз в приблизительно 56 дней (каждые приблизительно 8 недель или два месяца),

в котором серия введений позволяет поддерживать средний уровень арипипразола в плазме 90 нг/мл или более.

22. Способ по п.21, в котором предварительно заполненный золь-гелевый инъекционный препарат представляет собой инъекционный препарат, содержащий 300 мг/мл арипипразола, обладающий тиксотропным свойством.

23. Способ по п.21 или 22, в котором инъекционный препарат дополнительно содержит суспендирующий агент, выбранный из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозы или ее соли и любой их комбинации, и арипипразол или его соль представляет собой арипипразола моногидрат.

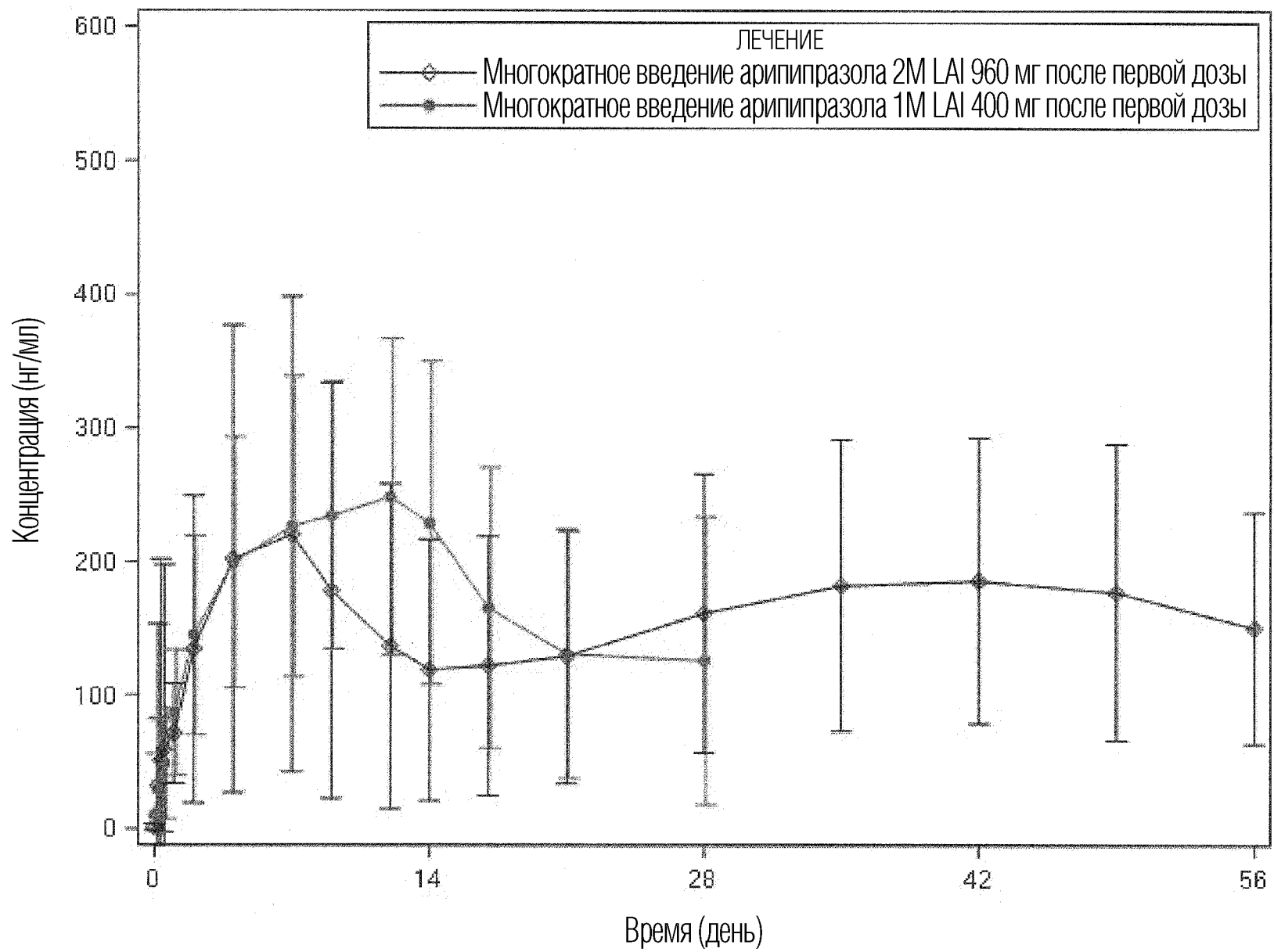
24. Способ введения инъекционного препарата пролонгированного действия, содержащего арипипразол или его соль, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, включающий:

введение пациенту инъекционного препарата, содержащего от 650 до 1200 мг арипипразола, в ягодичную мышцу один раз в приблизительно 56 дней (каждые приблизительно 8 недель или два месяца),

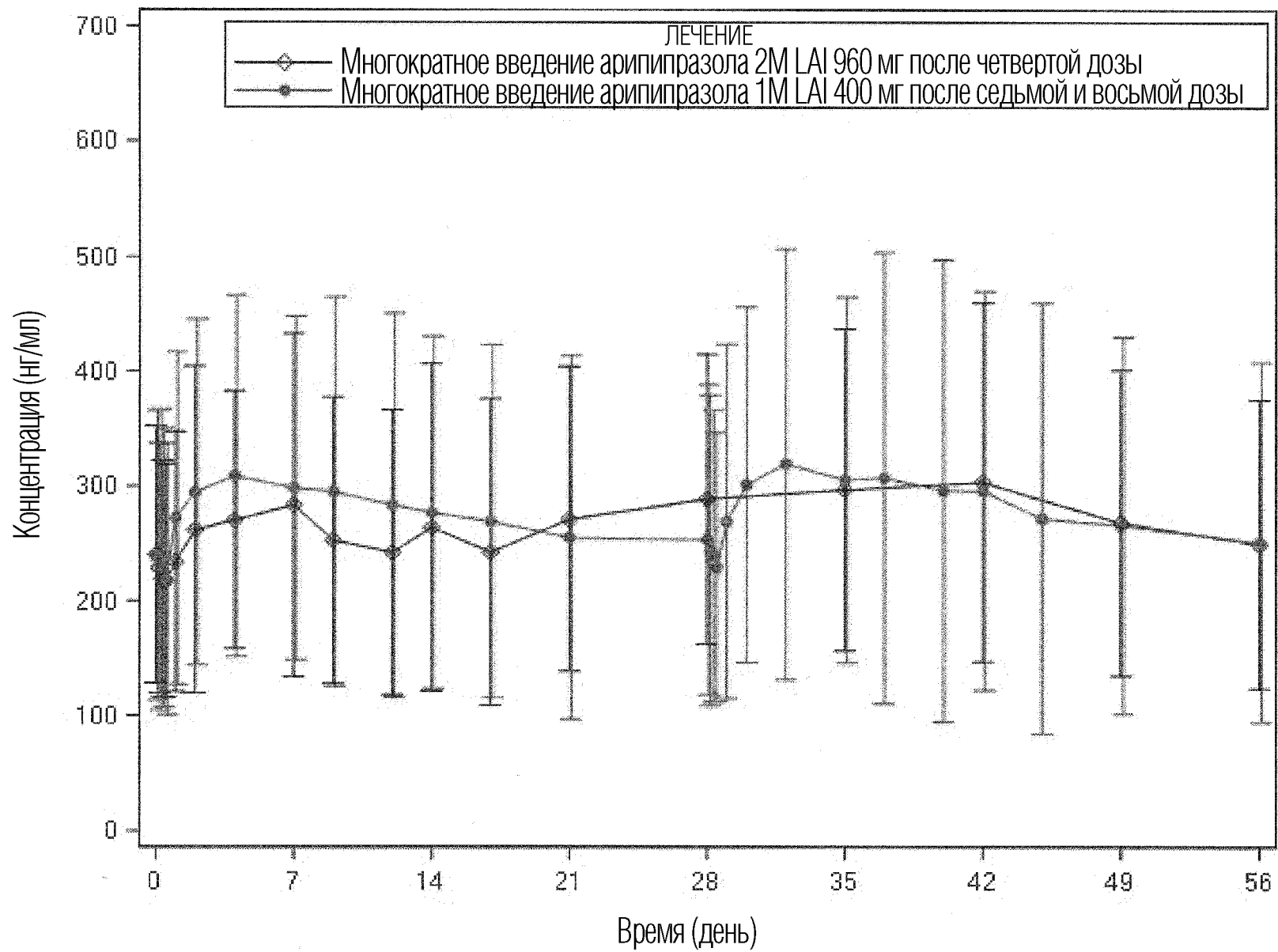
в котором у пациента наблюдается стабильный уровень арипипразола в плазме

вследствие введения арипипразола, но он нуждается в дополнительном введении арипипразола; инъекционный препарат находится в лекарственной форме, предварительно заполненной золь-гелевой инъекции и серия введений позволяет поддерживать средний уровень арипипразола в плазме 90 нг/мл или более.

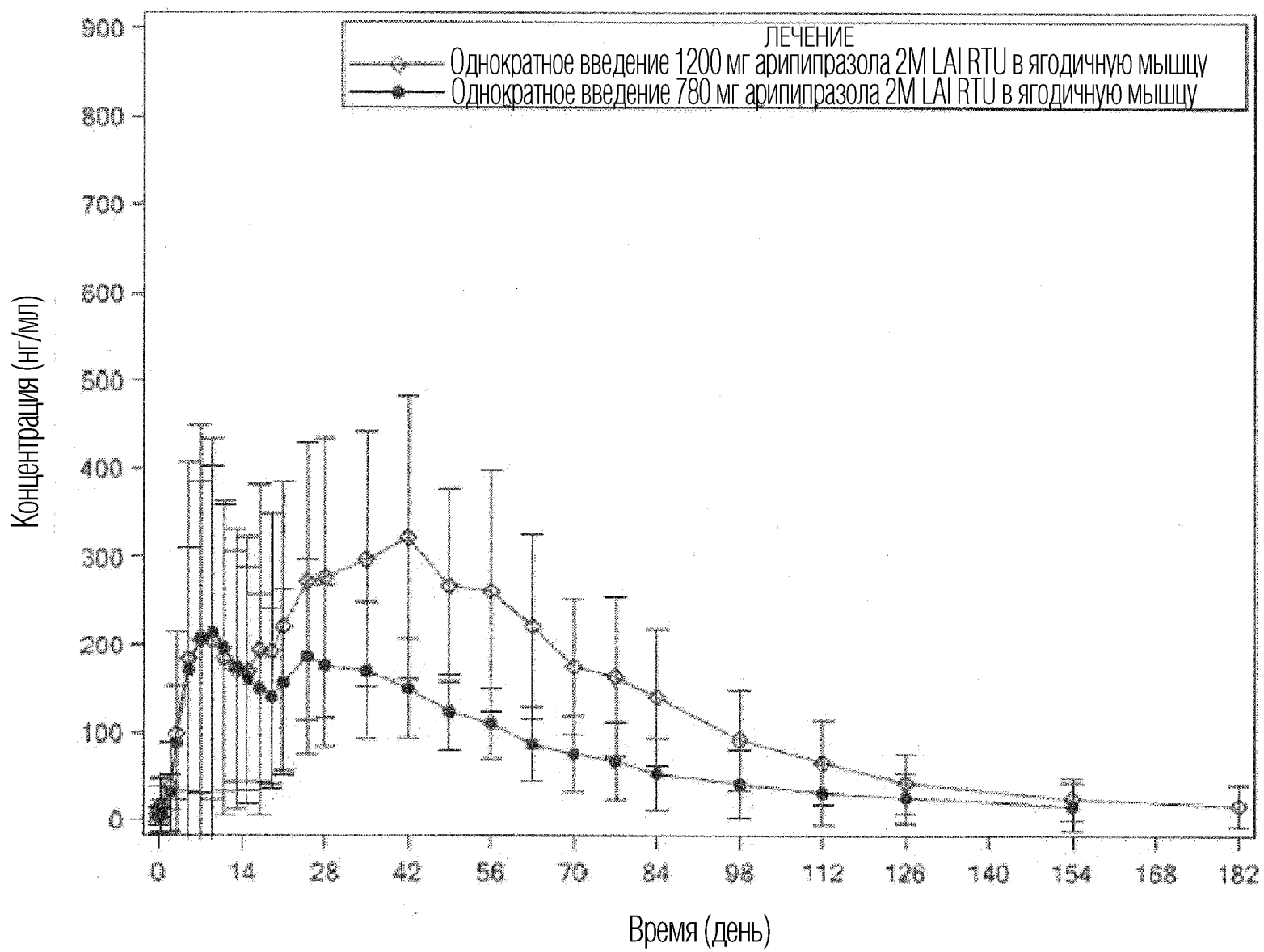
По доверенности



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3