

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391576** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки  
2023.07.26(22) Дата подачи заявки  
2021.11.24(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61P 25/18* (2006.01)(54) **СПОСОБЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕСУСПЕНДИРОВАНИЯ СОСТАВОВ НА ОСНОВЕ ПАЛИПЕРИДОНА ПАЛЬМИТАТА**

(31) 63/119,305; 63/237,883

(32) 2020.11.30; 2021.08.27

(33) US

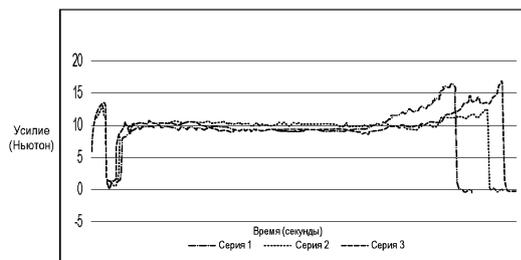
(86) PCT/EP2021/082891

(87) WO 2022/112367 2022.06.02

(71) Заявитель:  
**ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)**(72) Изобретатель:  
**Д'Хоре Петер, Валларт Игнас (BE),  
Нгуен Джимми (US), Меуссен Франк  
(BE), Гопал Шрихари (US)**(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Предложены способы улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце для снижения усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, или снижения вероятности неполной инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, включающие содержание шприца во время транспортировки в требуемой ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Кроме того, предложены группы шприцев, которые соответственно содержат инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, причем каждый из шприцев перевозили в место назначения, и при этом каждый из шприцев содержали во время транспортировки шприца в требуемой ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические продукты, содержащие инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце, для введения пациенту, страдающему шизофренией, причем шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом шприц во время транспортировки содержали в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки.

Наконечником вниз

**A1****202391576****202391576****A1**

## СПОСОБЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕСУСПЕНДИРОВАНИЯ СОСТАВОВ НА ОСНОВЕ ПАЛИПЕРИДОНА ПАЛЬМИТАТА

### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

**[0001]** Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 63/237,883, поданной 27 августа 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/119,305, поданной 30 ноября 2020 г.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

**[0002]** Настоящее описание относится к способам, влияющим на качество введения фармацевтической суспензии.

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0003]** Назначение антипсихотических лекарственных средств является базовым принципом лечения шизофрении, шизоаффективных расстройств и шизофрениформных расстройств. Антипсихотические средства вошли в клиническую практику в середине 1950-х годов. Такие традиционные лекарственные средства, или лекарственные средства первого поколения, обычно эффективны при лечении положительных симптомов шизофрении, однако способны в меньшей степени облегчать отрицательные симптомы или когнитивные нарушения, сопровождающие заболевание. Атипичные антипсихотические средства, или лекарственные средства второго поколения, характерными представителями которых являются рисперидон и оланзапин, были разработаны в 1990-х годах и по существу отличаются эффективностью в отношении как положительных, так и отрицательных симптомов шизофрении.

**[0004]** Палиперидона пальмитат представляет собой сложный эфир пальмитиновой кислоты и палиперидона (9-гидроксирисперидона), моноаминергический антагонист, проявляющий антагонизм по отношению к дофаминовым рецепторам типа 2 (D2) и серотониновым рецепторам (рецепторы 5-гидрокситриптамина типа 2A), характерный для атипичных антипсихотических лекарственных средств второго поколения. Палиперидон (9-ОН рисперидон) является

основным активным метаболитом рисперидона. Палиперидон с замедленным высвобождением (ER), палиперидон с пероральным применением с осмотически контролируемым высвобождением (OROS), выпускаемый в форме таблеток, распространяется в Соединенных Штатах (США) для лечения шизофрении и поддержания терапевтического эффекта.

**[0005]** Палиперидона пальмитат для инъекций разработан в форме инъекционной водной наносуспензии длительного действия для внутримышечного (в/м) введения, предназначенной для лечения шизофрении и других заболеваний, при которых обычно применяют антипсихотические лекарственные средства. Из-за крайне низкой растворимости в воде сложные эфиры палиперидона, такие как палиперидона пальмитат, медленно растворяются после внутримышечного введения и, подвергаясь гидролизу с образованием палиперидона, поступают в системную циркуляцию.

**[0006]** Ежемесячные однократные инъекции палиперидона пальмитата были разработаны для обеспечения стабильных концентраций палиперидона в плазме крови пациентов, что может в значительной степени улучшить следование предписанному режиму дозировки. Палиперидона пальмитат, приготовленный в виде водной наносуспензии, описан в патентах США № 6,077,843 и 6,555,544, каждый из которых включен в настоящий документ путем ссылки. Кроме того, схемы дозирования палиперидона пальмитата для лечения пациентов описаны в патентах США № 9,439,906 и 10,143,693, каждый из которых включен в настоящий документ путем ссылки.

**[0007]** Палиперидон в настоящее время доступен для терапевтического применения в трех составах: пероральный состав с замедленным высвобождением (таблетки INVEGA® Extended Release [ER]; также называются таблетками с замедленным высвобождением INVEGA® prolonged-release [PR]) и два инъекционных лекарственных препарата длительного действия (LAI) (палиперидона пальмитат инъекция на 1 месяц [INVEGA SUSTENNA® или XEPLION®] и палиперидона пальмитат инъекция на 3 месяца [INVEGA TRINZA® или TREVICTA®]). Другой продукт на основе палиперидона пальмитата, предназначенный для введения один раз в 6 месяцев (палиперидона пальмитат инъекция на 6 месяцев), был одобрен в США [INVEGA HAFYERA™] и в Европе [BYANLI®] для дальнейшего улучшения соблюдения режима терапии и повышения удобства.

**[0008]** Составы суспензии палиперидона пальмитата обычно представляют собой продукты с высокой концентрацией. В результате важно обеспечить полное суспендирование/ресуспендирование продукта перед введением. Чтобы свести к минимуму вероятность неполного введения, медицинский работник должен проводить введение и соблюдать определенные инструкции при подготовке и во время введения. Например, в информации по препарату INVEGA TRINZA® указано, что шприц, содержащий состав, следует энергично встряхивать в течение по меньшей мере 15 секунд перед введением для получения однородной суспензии (в соответствии с инструкциями по применению, IFU). Кроме того, необходимо выполнять инъекцию медленно, например в течение периода 20–30 секунд. Кроме того, рекомендуется выполнять встряхивание, когда шприц находится в положении наконечником вверх. В информации по препарату INVEGA HAFYERA™ указано, что шприц, содержащий состав, необходимо встряхивать (направив колпачок наконечника шприца вверх) очень быстро в течение по меньшей мере 15 секунд, затем сделать паузу и снова встряхивать в течение 15 секунд.

**[0009]** Возможно, что могут иметь место случаи отклонения от протоколов ресуспендирования из-за ошибки человека, что может привести к недостаточному ресуспендированию и, таким образом, к неполному введению суспензии палиперидона пальмитата. Существует потребность в дополнительных стратегиях для обеспечения надлежащего ресуспендирования палиперидона пальмитата.

## ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0010]** В настоящем документе предложены способы улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце, включающие содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. В настоящем документе также предложены способы улучшения ресуспендирования инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца, включающие содержание шприца во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца, если ориентация при хранении до транспортировки не была по существу горизонтальной.

**[0011]** Кроме того, описаны способы снижения усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающие содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. Кроме того, описаны способы уменьшения усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающие содержание шприца во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца, если ориентация при хранении до транспортировки не была по существу горизонтальной.

**[0012]** Настоящее изобретение также относится к способам снижения вероятности неполной инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающим содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. Настоящее изобретение также относится к способам снижения вероятности неполной инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающим содержание шприца во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца, если ориентация при хранении до транспортировки не была по существу горизонтальной.

**[0013]** Кроме того, предложены способы улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце, включающие содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. Кроме того, предложены способы улучшения ресуспендирования инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца, включающие содержание шприца во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время хранения шприца, если ориентация при хранении до транспортировки не была по существу горизонтальной.

**[0014]** Кроме того, описаны группы шприцев, которые соответственно содержат инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, причем каждый из шприцев перевозят к месту назначения, и при этом каждый из

шприцев содержат в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца. Кроме того, описаны группы шприцев, которые соответственно содержат инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, причем каждый из шприцев перевозят в место назначения, и при этом каждый из шприцев содержат во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприцев во время хранения до транспортировки, например, в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприцев, если ориентация во время хранения до транспортировки не была по существу горизонтальной.

**[0015]** В настоящем изобретении также предложены фармацевтические продукты, которые содержат инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце, для введения пациенту, страдающему шизофренией, причем шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом шприц во время транспортировки содержали в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки.

**[0016]** Кроме того, описаны способы лечения шизофрении, включающие введение пациенту, страдающему шизофренией, инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, причем шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом шприц содержали во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Кроме того, описаны инъекционные суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением для применения в способах лечения шизофрении, причем эти способы включают введение пациенту, страдающему шизофренией, инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, причем шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом шприц содержали во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Кроме того, описано применение инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в производстве лекарственного средства для лечения шизофрении, причем инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением готовят для введения из шприца, при этом шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом шприц содержали

во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки.

**[0017]** В вариантах осуществления настоящего описания инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением выбирают из группы, состоящей из РРЗМ и РР6М. В одном варианте осуществления инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением представляет собой РРЗМ. В одном варианте осуществления инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением представляет собой РР6М.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

**[0018]** На ФИГ. 1А–1Е представлены профили усилия инъекции для количественной оценки технологических характеристик (РРQ) партий РР6М, которые соответственным образом хранились в одной из пяти различных пространственных ориентаций.

**[0019]** На ФИГ. 2А–2Г представлены кривые усилия инъекции для шприцев, которые подвергали экспериментам с вибрацией при нахождении в горизонтальной ориентации или ориентации наконечником вниз.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

**[0020]** Описанный в настоящем документе предмет изобретения может быть более понятным со ссылкой на приведенное ниже подробное описание в сочетании с прилагаемыми примерами, которые составляют часть настоящего описания. Следует понимать, что настоящие изобретения не ограничены конкретными составами, способами или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что используемая в настоящем документе терминология имеет своей целью описание конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана ограничивать заявленные изобретения.

**[0021]** Полные описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в этом документе, включены в настоящий документ путем ссылки.

**[0022]** При использовании выше и во всем тексте настоящего описания приведенные ниже термины и сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

**[0023]** В настоящем изобретении формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает в себя по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явным образом не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на «состав» подразумевает ссылку на один или более таких составов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т. д. Более того, указание на то, что определенный элемент «может представлять собой» X, Y или Z, не предполагает, что такое указание исключает все возможные случаи других вариантов для элемента.

**[0024]** Когда значения указаны как приблизительные с использованием предшествующего слова «около», следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. В целом использование термина «около» относится к приближениям, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые хотят получить посредством описанного объекта изобретения, и их следует интерпретировать в конкретном контексте, в котором этот термин используют, на основании его функции. В некоторых вариантах осуществления фраза «около X» (где X представляет собой числовое значение) относится к интервалу, включающему  $\pm 10\%$  от указанного значения включительно. Например, фраза «около 8» может относиться к значению от 7,2 до 8,8 включительно. Это значение может включать в себя «ровно 8». Все диапазоны, при наличии, являются включающими и комбинируемыми. Например, при указании диапазона «от 1 до 5» упомянутый диапазон должен рассматриваться как необязательно включающий диапазоны «от 1 до 4», «от 1 до 3», «1–2», «1–2 и 4–5», «1–3 и 5» и т. п. Кроме того, если непосредственно приводится перечень альтернативных вариантов, такой перечень также может включать в себя варианты осуществления, из которых может быть исключен любой из альтернативных вариантов. Например, при описании диапазона «от 1 до 5» такое описание может предусматривать ситуации, при которых исключены любые из 1, 2, 3, 4 или 5; таким образом, указание «от 1 до 5» может предусматривать «1 и 3–5, но не 2» или просто ситуацию «причем 2 не включается».

**[0025]** Следует понимать, что в настоящем документе ссылки на способы лечения (например, способы лечения шизофрении) с использованием одного или более соединений или составов на их основе (например, инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением) также следует интерпретировать как ссылки на следующее:

- одно или более соединений или составов на их основе (например, инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением) для применения в способах лечения, например шизофрении; и/или
- применение одного или более соединений или составов на их основе (например, инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением) при производстве лекарственного средства для лечения, например шизофрении.

**[0026]** Как описано выше, существуют протоколы ресуспендирования для обеспечения полного введения инъекционной суспензии палиперидона пальмитата. Хотя рецептурные составы палиперидона пальмитата включают в себя четкие инструкции по применению, касающиеся правильной процедуры подготовки составов к введению и схемы, по которой должна осуществляться сама инъекция, существует возможность, что медицинский персонал, получивший указания по соблюдению установленных процедур, может не обеспечить надлежащее ресуспендирование палиперидона пальмитата и, таким образом, доставку предписанной дозы нуждающемуся в этом пациенту.

**[0027]** Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что варьирование ориентации шприцев, содержащих суспензию палиперидона пальмитата, в процессе транспортировки относительно ориентации шприцев во время хранения до транспортировки влияет на ресуспендируемость лекарственного препарата при подготовке к введению. В частности, было обнаружено, что содержание шприцев во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки, в отличие от традиционной ориентации наконечником вниз, если шприцы также хранили до транспортировки в ориентации наконечником вниз, улучшает ресуспендируемость палиперидона пальмитата и повышает вероятность полного введения предписанной дозы. Таким образом, с помощью настоящего открытия можно свести к минимуму человеческие ошибки или другие причины отклонения от предписанного протокола ресуспендирования (например, регулирующего тип и продолжительность встряхивания), который предназначен для обеспечения надлежащего ресуспендирования палиперидона пальмитата. В результате улучшения ресуспендирования лекарственного средства можно обеспечить определенные преимущества, такие как уменьшение усилия, необходимого для введения, и, в общем случае, уменьшение вероятности неполного введения. Это также

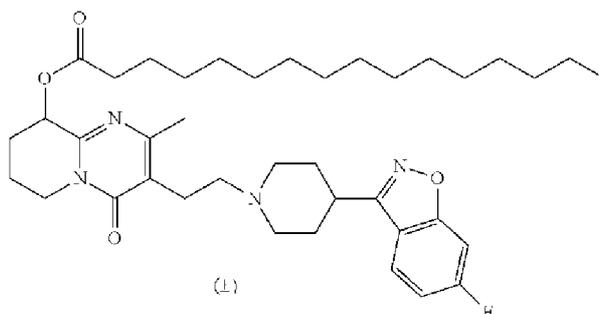
может улучшить ресуспендирование путем снижения усилия встряхивания, необходимого для ресуспендирования. Уменьшение вероятности неполного введения в свою очередь уменьшает риск того, что пациент получит более низкую дозу палиперидона пальмитата, чем предполагалось. Это означает, что в случаях отклонения от предписанного протокола ресуспендирования пациент, страдающий от шизофрении, которому вводят инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который, например, содержался во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки, с меньшей вероятностью получит более низкую дозу, чем предполагалось, чем у пациента, которому введена инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который, например, содержался при транспортировке в традиционной ориентации наконечником вниз. Таким образом, введение инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который, например, содержался во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки, представляет собой важный вклад в область терапии шизофрении.

**[0028]** Соответственно, в настоящем документе предложены способы улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце, включающие содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. Настоящее изобретение также охватывает способы снижения вероятности неполной инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающие содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. В настоящем документе также предложены способы улучшения ресуспендирования инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца, включающие содержание шприца во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца, если ориентация при хранении до транспортировки не была по существу горизонтальной. Настоящее изобретение также

охватывает способы снижения вероятности неполной инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающие содержание шприца во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца, если ориентация при хранении до транспортировки не была по существу горизонтальной.

**[0029]** В вариантах осуществления настоящего описания инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением выбирают из группы, состоящей из PP3M и PP6M. В одном варианте осуществления инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением представляет собой PP3M. В одном варианте осуществления инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением представляет собой PP6M.

**[0030]** Сложные эфиры палиперидона являются антипсихотическими агентами, принадлежащими химическому классу производных бензисоксазола с содержанием смеси рацематов (+)- и (-)- палиперидона, описание представлено в патенте США № 5,254,556 (включен в настоящий документ путем ссылки). Химическое название палиперидона пальмитата — (±)-3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензисоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4-оксо-4H-пиридо[1,2-с]пиримидин-9-ил гексадеcanoат. Структурная формула:



**[0031]** Сложные эфиры палиперидона можно комбинировать с фармацевтическими эксципиентами в составе инъекционных дозированных форм, как это описано в патентах США №№ 5,254,556 и 6,077,843, которые включены в настоящий документ путем ссылки. Инъекционные составы можно создавать на основе водных носителей.

**[0032]** Инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением может представлять собой, например, доступный в продаже состав,

предназначенный для введения субъекту один раз в три месяца, один раз в шесть месяцев или с некоторым другим интервалом.

**[0033]** Доступные в продаже составы, которые предназначены для введения один раз в три месяца, включают INVEGA TRINZA® или TREVICTA®. См. также патент США № 10,143,693, включенный в настоящий документ путем ссылки. В настоящем описании термин РРЗМ относится к инъекционной суспензии для палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением или другому типу состава, содержащего количество палиперидона пальмитата, приемлемое для интервалов дозирования около трех месяцев. Например, термин РРЗМ может относиться к инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, имеющей интервал дозирования около трех месяцев.

**[0034]** Доступные в продаже составы, которые предназначены для введения один раз в шесть месяцев, включают INVEGA HAFYERA™ в США. Состав для введения один раз в шесть месяцев получил разрешение на продажу в Европе под торговым названием BYANLI®. В настоящем описании термин РР6М относится к инъекционной суспензии для палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением или другому типу состава, содержащего количество палиперидона пальмитата, приемлемое для интервалов дозирования около шести месяцев. Например, термин РР6М может относиться к инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, имеющей интервал дозирования около шести месяцев. РР6М, как правило, вводят в дозе в диапазоне от около 1000 мг до около 1600 мг палиперидона пальмитата для обеспечения устойчивой терапевтической концентрации палиперидона в течение шестимесячного интервала дозирования. Предпочтительно РР6М обеспечивают в дозировках около 1092 мг или около 1560 мг палиперидона пальмитата. Лекарственный продукт гидролизует до активного остатка, палиперидона, с обеспечением дозировок около 700 мг экв. или 1000 мг экв. палиперидона соответственно.

**[0035]** РР6М предпочтительно предлагают в предварительно заполненном шприце (из циклического олефинового сополимера), который предварительно заполняли 700 мг экв. (3,5 мл) или 1000 мг экв. (5,0 мл) палиперидона (в форме 1092 мг или 1560 мг палиперидона пальмитата соответственно), с ограничителем хода поршня, стержнем плунжера и колпачком наконечника (бромбутиловый каучук), упором и иглой, предпочтительно тонкостенной 1,5-дюймовой безопасной иглой 20 калибра (G).

**[0036]** РРЗМ, как правило, вводят в дозе в диапазоне от около 270 мг до около 825 мг палиперидона пальмитата для обеспечения устойчивой терапевтической концентрации палиперидона в течение шестимесячного интервала дозирования. Предпочтительно РРЗМ обеспечивают в дозировках около 273, 410, 546 или 819 мг палиперидона пальмитата. Лекарственный продукт гидролизуется до активного остатка, палиперидона, с обеспечением дозировок около 175, 263, 350 или 525 мг экв. палиперидона соответственно.

**[0037]** РРЗМ предпочтительно предлагают в предварительно заполненном шприце (из циклического олефинового сополимера), который предварительно заполняли дозой от около 175 мг экв. до около 525 мг экв., с ограничителем хода поршня, стержнем плунжера и колпачком наконечника (бромбутиловый каучук), упором и иглой, предпочтительно тонкостенной 1,5-дюймовой безопасной иглой 20 калибра (G) или тонкостенной 1-дюймовой безопасной иглой 22 калибра (G).

**[0038]** В определенных вариантах осуществления РРЗМ и РР6М могут иметь одинаковый состав и отличаются общим объемом суспензионного состава, находящегося в соответствующих шприцах. Суспензия палиперидона пальмитата, используемая в соответствии с настоящими способами, может содержать в абсолютных количествах от около 250 до около 1600 мг палиперидона пальмитата. Количество палиперидона пальмитата в суспензии может составлять, например, 273, 410, 546 или 819 мг. В определенных вариантах осуществления количество палиперидона пальмитата в суспензии может составлять 1092 или 1560 мг.

**[0039]** В определенных вариантах осуществления 3-месячный состав (РРЗМ) имеет средние размеры частиц от менее около 20 мкм до около 1 мкм. В других вариантах осуществления частицы имеют средний размер ( $d_{50}$ ) от около 5 мкм до около 15 мкм; от около 3 мкм до около 10 мкм; или от около 5 мкм до около 9 мкм. Величина  $d_{90}$  может составлять около 50 мкм; от около 10 мкм до около 30 мкм; или от около 10 мкм до около 20 мкм. Величина  $d_{10}$  может составлять от около 1 мкм до около 10 мкм или от около 1 мкм до около 5 мкм.

**[0040]** В определенных вариантах осуществления 6-месячный состав (РР6М) имеет средний размер частиц от менее около 30 мкм до около 1 мкм; или от около 20 мкм до около 1 мкм. В других вариантах осуществления частицы имеют средний размер ( $d_{50}$ ) от около 3 мкм до около 25 мкм; от около 5 мкм до около 15 мкм; от около 3 мкм до около 10 мкм; или от около 5 мкм до около 9 мкм. Величина  $d_{90}$  может

составлять 60 мкм; или около 50 мкм; от около 10 мкм до около 30 мкм; или от около 10 мкм до около 20 мкм. Величина d10 может составлять от около 1 мкм до около 15 мкм; от около 1 мкм до около 10 мкм; или от около 1 мкм до около 5 мкм.

**[0041]** В настоящем документе d10: доля частиц с диаметром меньше этого значения составляет 10%; d50: доля частиц с диаметром меньше этого значения составляет 50%; d90: доля частиц с диаметром меньше этого значения составляет 90%; при измерении с помощью известных в данной области традиционных методов, таких как фракционирование потока в поле седиментации, фотонно-корреляционная спектроскопия или дисковое центрифугирование.

**[0042]** Приемлемые составы водных наночастиц описаны в патенте США № 6,555,544, включенном в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления состав содержит микрочастицы, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент и необязательно один или более дополнительных ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из консервантов, буферов и изотонизирующего агента.

**[0043]** Считается, что используемыми модификаторами поверхности составов палиперидона пальмитата являются те, что физически присоединяются к поверхности активного агента, но химически не связываются с ней. Приемлемые модификаторы поверхности можно выбирать из числа известных органических и неорганических фармацевтических эксципиентов. Такие эксципиенты включают разнообразные полимеры, олигомеры с низкой молекулярной массой, природные продукты и поверхностно-активные вещества. Предпочтительные модификаторы поверхности включают неионные и анионные поверхностно-активные вещества. Типичные примеры эксципиентов включают желатин, казеин, лецитин (фосфатиды), аравийскую камедь, холестерин, трагакант, стеариновую кислоту, бензалкония хлорид, стеарат кальция, моностеарат глицерина, цетостеариловый спирт, эмульсионный воск цетомакрогол, сложные эфиры сорбитана, алкильные эфиры полиэтиленоксида, например эфиры макрогола, такие как цетомакрогол 1000, производные полиоксиэтиленового касторового масла, полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирной кислоты, например доступные в продаже реагенты TWEEN™, полиэтиленгликоли, стеараты полиэтиленоксида, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу,

гидроксипропилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, аморфную целлюлозу, алюминат кремния и магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт (PVA), полоксамеры, тилоксапол и поливинилпирролидон (PVP). Большинство подобных эксципиентов подробно описано в публикации Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной совместно Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании, Pharmaceutical Press, 1986.

Модификаторы поверхности доступны в продаже и/или могут быть получены методами, известными в данной области. Можно использовать комбинации двух или более модификаторов поверхности.

**[0044]** Наиболее предпочтительные модификаторы поверхности включают поливинилпирролидон; тилоксапол; полоксамеры, такие как PLURONIC™ F68, F108 и F127, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида, выпускаются компанией BASF; полоксамины, такие как TETRONIC™ 908 (T908), который является тетрафункциональным блок-сополимером, образующимся в результате последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину, выпускается компанией BASF; декстран; лецитин; аэрозоль OT™ (AOT), который является диоктиловым эфиром сульфосукцината натрия, выпускается компанией Cytec Industries; DUPONOL™ P, который представляет собой лаурилсульфат натрия, выпускается компанией DuPont; TRITON™ X-200, который является полиэфиром алкиларилсульфоната, выпускается компанией Rohm and Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 и 80, которые являются полиоксиэтиленовыми эфирами сорбита и жирных кислот, выпускаются компанией ICI Speciality Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 и 80, которые представляют собой сложные эфиры сорбита и жирных кислот; ARLACEL™ 20, 40, 60 и 80, которые являются сложными эфирами сорбитана и жирных кислот, выпускаются компанией Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 и 934, которые являются полиэтиленгликолями, выпускаются компанией Union Carbide; CRODESTA™ F110, который представляет собой смесь стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, выпускается компанией Croda Inc.; CRODESTA™ SL-40, который выпускается компанией Croda, Inc.; гексилдецилтриметиламмония хлорид (СТАС); бычий сывороточный альбумин и SA90HCO, имеющий следующую формулу:  $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ . Особенно подходящие модификаторы поверхности включают тилоксапол и полоксамер, предпочтительно Pluronic™ F108 и Pluronic™ F68.

**[0045]** Pluronic™ F108 соответствует поллоксамеру 338 и представляет собой блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, по существу соответствующий формуле  $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z\text{H}$ , в которой средние значения  $x$ ,  $y$  и  $z$  равны 128, 54 и 128 соответственно. Другими коммерческими наименованиями поллоксамера 338 являются Hodag NONIONIC™ 1108-F производства Hodag и SYNPERONIC™ PE/F108 производства ICI Americas.

**[0046]** Оптимальное соотношение количества палиперидона пальмитата и модификатора поверхности зависит от разнообразных параметров. Оптимальное количество модификатора поверхности может зависеть, например, от типа выбранного модификатора поверхности, критической концентрации мицелл модификатора поверхности, если он формирует мицеллы, площади поверхности антипсихотического агента и т. п. Количество специфического модификатора поверхности предпочтительно варьируется от около 0,1 до около 1 мг на квадратный метр площади поверхности палиперидона пальмитата. В случае палиперидона пальмитата (9-гидроксириперидона пальмитата) предпочтительным является применение PLURONIC™ F108 в качестве модификатора поверхности, причем предпочтительным является соотношение (вес./вес.) количества обоих ингредиентов приблизительно 6 : 1.

**[0047]** Частицы суспензии палиперидона пальмитата можно получать в соответствии со способом, включающим стадии диспергирования палиперидона пальмитата в жидкой дисперсионной среде и применения механических средств в присутствии измельчающей среды с уменьшением размеров частиц антипсихотического агента до эффективного среднего размера частиц. Размер частиц можно уменьшить в присутствии модификатора поверхности. Альтернативно частицы могут вступать в контакт с модификатором поверхности после измельчения.

**[0048]** Общая процедура получения частиц суспензии палиперидона пальмитата может включать (а) получение палиперидона пальмитата; (b) добавление палиперидона пальмитата к жидкой среде с образованием предварительной смеси; и (с) обработку предварительной смеси механическими средствами в присутствии измельчающей среды для уменьшения эффективного среднего размера частиц.

**[0049]** Палиперидона пальмитат можно получать с использованием методов, известных в данной области. Предпочтительно, чтобы размер частиц палиперидона пальмитата составлял менее около 100 мкм, что определяется с помощью ситового анализа. Если размер частиц палиперидона пальмитата превышает около 100 мкм,

предпочтительно уменьшить размер частиц палиперидона пальмитата до размера менее 100 мкм.

**[0050]** Палиперидона пальмитат можно впоследствии добавлять к жидкой среде, в которой он по существу не растворяется, с формированием предварительной смеси. Концентрация палиперидона пальмитата в жидкой среде (весовое процентное содержание) может широко варьироваться и зависит от выбора антипсихотического агента, выбранного модификатора поверхности и других факторов. Приемлемые концентрации палиперидона пальмитата в композициях варьируются от около 0,1 до около 60%, предпочтительно от около 0,5 до около 30%, а более предпочтительно составляет около 7% (вес./об.). В случае РРЗМ предпочтительным является применение концентрации около 200 мг экв. палиперидона на мл или около 312 мг палиперидона пальмитата на мл. В случае РРБМ предпочтительным является применение концентрации около 200 мг экв. палиперидона на мл или около 312 мг палиперидона пальмитата на мл.

**[0051]** В другом примере процедура предполагает добавление к предварительной смеси модификатора поверхности перед ее механической обработкой для уменьшения эффективного среднего размера частиц. Концентрация модификатора поверхности (весовое процентное содержание) может варьироваться в пределах от около 0,1% до около 90%, предпочтительно от около 0,5% до около 80%, а более предпочтительно составляет около 7% (вес./об.).

**[0052]** Предварительную смесь можно непосредственно использовать для последующего измельчения под воздействием механических средств для уменьшения эффективного среднего размера дисперсионных частиц до требуемого размера частиц. Предпочтительным является непосредственное применение предварительной смеси в случае использования шаровой мельницы для перемалывания. Альтернативно антипсихотический агент и необязательно модификатор поверхности можно диспергировать в жидкой среде с использованием приемлемого средства перемешивания, такого как, например, вальцовая мельница или смеситель типа Cowles, до получения гомогенной дисперсии.

**[0053]** В качестве механического средства, используемого в целях уменьшения эффективного среднего размера частиц антипсихотического средства, удобно использовать дисперсионную мельницу. Приемлемые дисперсионные мельницы включают шаровую мельницу, мельницу тонкого помола, вибрационную мельницу,

планетарную мельницу, мельницы с опосредованным дроблением, такие как песочная мельница и шаровая мельница. Мельница с опосредованным дроблением является предпочтительной в связи с относительно более коротким временем помола, необходимым для достижения желаемого уменьшения размера частиц. Для опосредованного дробления в некоторых вариантах осуществления кажущаяся вязкость предварительной смеси предпочтительно должна варьироваться в пределах от около 0,1 Па·с до около 1 Па·с. В некоторых вариантах осуществления, в случае шарового дробления, кажущаяся вязкость предварительной смеси предпочтительно должна варьироваться в пределах от около 1 мПа·с до около 100 мПа·с.

**[0054]** Измельчающую среду для стадии уменьшения размера частиц можно выбирать из жесткой среды, предпочтительно в форме частиц или сфер, со средним размером менее около 3 мм, а более предпочтительно менее около 1 мм. Желательно, чтобы такая среда могла обеспечивать частицы настоящего изобретения при меньшем времени обработки и меньший износ измельчающего оборудования. Считается, что выбор материала для измельчающей среды не является критическим параметром. Однако около 95% ZrO<sub>2</sub>, стабилизированного магнием, силикат циркония и стеклянная измельчающая среда обеспечивают производство частиц, приемлемых для целей получения фармацевтических композиций. Полезными также являются другие материалы, такие как полимерные гранулы, нержавеющая сталь, сплавы титана, алюминия и около 95% ZrO<sub>2</sub>, стабилизированного иттрием. Предпочтительная измельчающая среда имеет плотность более около 2,5 г/см<sup>3</sup> и включает около 95% ZrO<sub>2</sub>, стабилизированного магнием и полимерными гранулами.

**[0055]** Измельчение может значительно варьироваться и зависит главным образом от определенных механических средств и выбранных условий обработки. При использовании валковых мельниц может потребоваться время для обработки частиц меньшего размера до двух суток и более.

**[0056]** Уменьшение размеров частиц должно осуществляться при температуре, при которой не происходит значительной деградации антипсихотического агента. Обычно предпочтение отдается температурам менее от около 30 °C до около 40 °C. При необходимости оборудование может охлаждаться при помощи стандартного охлаждающего оборудования. Удобство настоящего способа заключается в том, что он может выполняться при температуре окружающей среды и с использованием

производственного давления, которое является безопасным и эффективным с точки зрения процесса дробления.

**[0057]** Модификатор поверхности, если он отсутствовал в составе предварительной смеси, обычно добавляют к дисперсии после измельчения в количестве, например, описанном выше для предварительной смеси. Впоследствии дисперсию можно перемешивать, например с помощью интенсивного взбалтывания. Дисперсию можно необязательно подвергать стадии воздействия ультразвуком, например, с использованием ультразвукового источника энергии.

**[0058]** Водные композиции могут дополнительно содержать суспендирующий агент и буфер, а также необязательно один или более из консерванта и изотонизирующего агента. Некоторые ингредиенты могут одновременно функционировать в качестве двух и более таких агентов, например выполнять роль консерванта и буфера или буфера и изотонизирующего агента.

**[0059]** Приемлемыми суспендирующими агентами (также именуемыми физическими стабилизаторами) для применения в водных суспензиях настоящего изобретения являются производные целлюлозы, например метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропил метилцеллюлоза, проливинилпирролидон, альгинаты, хитозан, декстраны, желатин, полиэтиленгликоли, эфиры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Предпочтительным является применение натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в концентрации от около 0,5 до около 2%, наиболее предпочтительно 1% (вес./об.).

**[0060]** В соответствии с настоящим изобретением предпочтительные приемлемые смачивающие агенты для применения в водных суспензиях из приведенных поверхностно-активных веществ представляют собой полиоксиэтиленовые производные сложных эфиров сорбитана, например полисорбат 20 и полисорбат 80, лецитин, эфиры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, натрия диоксихолат. Предпочтительно, чтобы полисорбат 20 использовали в концентрации от около 0,5 до около 3%, более предпочтительно от около 0,5 до около 2%, наиболее предпочтительно около 1,1% (вес./об.).

**[0061]** Приемлемые буферные агенты представляют собой соли слабых кислот, и их необходимо использовать в количестве, достаточном для обеспечения рН дисперсии около 6,0. Предпочтительно рН находится в диапазоне от около 6,0 до около 9,0; или в диапазоне от около 6,0 до около 8,0; или от около 6,5 до около 7,5.

Например, рН находится в диапазоне от около 6,0 до около 6,5; или от около 6,5 до 7,0; или от около 7,0 до около 7,5; или от около 7,5 до около 8,0; или от около 8,0 до около 8,5; или от около 8,5 до 9,0. Особенно предпочтительным является применение смеси безводного гидрофосфата натрия (как правило, около 0,9% (вес./об.)) и натрия дигидрофосфата моногидрата (как правило, около 0,6% (вес./об.)). Такой буфер также придает дисперсии изотонические свойства и, кроме того, уменьшает уровень флокуляции содержащегося в суспензии сложного эфира.

**[0062]** Консерванты могут включать в себя противомикробные вещества и антиоксиданты, которые выбирают из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного гидроксанизола, бутилированного гидрокситолуола, хлорбутола, галлата, гидроксibenзоата, ЭДТА, фенола, хлоркрезола, метакрезола, бензетония хлорида, миристил-гамма-пикколиния хлорида, фенилртутьацетата и тимеросала. В частности, предпочтение отдается бензиловому спирту, который можно использовать в концентрации до около 2% (вес./об.), предпочтительно до около 1,5% (вес./об.).

**[0063]** Например, изотонизирующие агенты представляют собой хлорид натрия, декстрозу, маннит, сорбит, лактозу, сульфат натрия. Суспензии содержат от около 0% до около 10% (вес./об.) изотонизирующего агента. Маннит можно использовать в концентрации от около 0% до около 7%, однако более предпочтительны концентрации от около 1% до около 3% (вес./об.), особенно от около 1,5% до около 2% (вес./об.) одного или более электролитов используется для придания суспензии изотоничности, вероятно, потому что ионы помогают предотвращать флокуляцию находящегося в суспензии сложного эфира. В частности, электролиты буфера выступают в качестве изотонизирующего агента.

**[0064]** Особенно желательное свойство инъекционного состава связано с удобством его введения. В частности, такая инъекция должна легко выполняться с использованием иглы минимального возможного диаметра в минимально возможный временной интервал. Это можно обеспечить с использованием водных суспензий настоящего изобретения путем поддержания определенных значений вязкости, при которых можно легко набирать шприц (например, из флакона) и выполнять инъекцию через тонкую иглу. Например, в некоторых вариантах осуществления вязкость составляет менее около 75 мПа·с или менее около 60 мПа·с при комнатной

температуре. Для РРЗМ, как правило, используют иглу 22 G, 1 ½ дюйма, или иглу 22 G, 1 дюйм. Для РР6М, как правило, используют иглу 20 G, 1 ½ дюйма.

**[0065]** В идеале водные суспензии для применения в соответствии со способами настоящего изобретения содержат такие возможные количества пролекарства, которые позволяют поддерживать объем инъекций на минимальном уровне и при этом содержать минимально возможное количество остальных ингредиентов.

**[0066]** В частности, в случае РРЗМ или РР6М, композиция может содержать или состоять по существу из (a) от около 200 до около 500 мг/мл пролекарства; (b) от около 2 до около 25 мг/мл смачивающего агента; (c) от около 2,5 до около 50 мг/мл одного или более буферных агентов; (d) от около 25 до около 150 мг/мл суспендирующего агента; (e) необязательно до около 2% (вес./об.) консервантов; и (f) воду в достаточном количестве до 100%. Как правило, композиция РРЗМ или РР6М имеет рН от около 6,0 до около 8,0, предпочтительно от около 6,5 до около 7,5.

**[0067]** В других вариантах осуществления, в случае РРЗМ или РР6М, композиция может содержать или состоять по существу из (a) от около 250 до около 400 мг/мл пролекарства; (b) от около 5 до около 20 мг/мл смачивающего агента; (c) от около 5 до около 25 мг/мл одного или более буферных агентов; (d) от около 50 до около 100 мг/мл суспендирующего агента; (e) необязательно до около 2% (вес./об.) консервантов; и (f) воду в достаточном количестве до 100%.

**[0068]** В других вариантах осуществления, в случае РРЗМ или РР6М, композиция может содержать или состоять по существу из (a) от около 280 до около 350 мг/мл пролекарства; (b) от около 8 до около 12 мг/мл смачивающего агента; (c) от около 5 до около 15 мг/мл одного или более буферных агентов; (d) от около 65 до около 85 мг/мл суспендирующего агента; (e) необязательно до около 2% (вес./об.) консервантов; и (f) воду в достаточном количестве до 100%.

**[0069]** Активный ингредиент в РРЗМ или РР6М содержит палиперидона пальмитата (около 312 мг/мл). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления неактивными ингредиентами в РРЗМ или РР6М являются полисорбат 20 (около 10 мг/мл), полиэтиленгликоль 4000 (около 75 мг/мл), лимонной кислоты моногидрат (около 7,5 мг/мл), натрия дигидрофосфат моногидрат (около 6 мг/мл), гидроксид натрия (около 5,4 мг/мл) и вода для инъекции. Образец РРЗМ представлен в примере 1. Образец РР6М представлен в примере 2.

**[0070]** Настоящие способы включают содержание шприца, содержащего инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца. Настоящие способы также включают содержание шприца, содержащего инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца, если ориентация при хранении до транспортировки не была по существу горизонтальной.

**[0071]** Независимо от конкретной ориентации шприца во время хранения до транспортировки, в соответствии с настоящими способами изменение ориентации шприца во время транспортировки после такого хранения до транспортировки может означать содержание шприца в ориентации при транспортировке, которая представляет собой угловое отклонение от ориентации во время хранения, составляющее от около 45 до около 135 градусов. Например, ориентация шприца во время транспортировки может отличаться от ориентации шприца во время хранения до транспортировки на величину около 45, 50, 55, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130 или 135 градусов.

**[0072]** Например, ориентация шприца во время транспортировки может быть по существу горизонтальной. Это особенно приемлемо, если ориентация шприца во время хранения до транспортировки была наконечником вверх или наконечником вниз (причем «наконечником» шприца называется часть шприца, к которой прикрепляют иглу для проведения инъекции). По существу горизонтальная ориентация может означать ориентацию, в которой шприц находится под углом, который ближе к  $0^\circ$ , чем к  $90^\circ$ , относительно применимой опорной точки, такой как поверхность земли, перпендикуляр к силе тяжести, или пол транспортного средства, в котором перевозят шприц. Например, по существу горизонтальная ориентация может означать ориентацию, которая составляет 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 3, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43 или 44 градуса относительно применимой опорной точки.

**[0073]** В других вариантах осуществления ориентация шприца во время транспортировки может быть по существу наконечником вверх. Такая ориентация представляет собой приемлемую ориентацию при транспортировке, если ориентация

шприца во время хранения до транспортировки была наконечником вниз или по существу горизонтальной. Ориентация наконечником вверх может означать ориентацию, в которой шприц находится под таким углом, что наконечник ближе к  $90^\circ$ , чем к  $0^\circ$ , относительно применимой опорной точки, такой как поверхность земли, перпендикуляр к силе тяжести, или пол транспортного средства для транспортировки шприца. Например, ориентация наконечником вверх может означать ориентацию, которая составляет 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47 или 46 градусов относительно применимой опорной точки.

**[0074]** В других вариантах осуществления ориентация шприца во время транспортировки может быть по существу наконечником вниз. Такая ориентация представляет собой приемлемую ориентацию при транспортировке, если ориентация шприца во время хранения до транспортировки была наконечником вверх или по существу горизонтальной. Ориентация наконечником вниз может представлять собой ориентацию, в которой шприц перевернут на  $180^\circ$  относительно одной из ориентаций наконечником вверх, описанных в настоящем документе.

**[0075]** Независимо от конкретной ориентации во время транспортировки «поддержание» ориентации предпочтительно означает, что приемлемый (-ые) угол (углы) применяется (-ются) в течение большей части времени процесса транспортировки. В идеале, когда желательна по существу горизонтальная ориентация во время транспортировки, шприц содержат во время транспортировки под углом, который всегда перпендикулярен силе тяжести, но в практическом смысле во время транспортировки неизбежно возникают изменения ориентации вследствие изменений ориентации транспортного средства, в котором перевозят шприц. Например, ориентация шприца может быть перпендикулярна силе тяжести, когда автомобиль, в который шприц загружен для транспортировки, находится в состоянии покоя на ровной местности, но эта ориентация изменяется, когда автомобиль поднимается или спускается в процессе транспортировки. Таким образом, пригодная для использования опорная точка может представлять собой пол транспортировочного автомобиля, а не силу тяжести, и предпочтительно шприц поддерживают в ориентации, которая по существу параллельна полу транспортного средства во время транспортировки.

**[0076]** Поддержание конкретной ориентации во время транспортировки шприца может включать загрузку шприца на транспортировочный автомобиль в требуемой

ориентации и/или отслеживание шприца во время транспортировки для подтверждения поддержания требуемой ориентации. Загрузкой шприца на транспортировочный автомобиль в требуемой ориентации называется способ, в котором упаковку, в которой находится шприц, помещают в транспортировочный автомобиль для того, чтобы ориентация на момент размещения упаковки в транспортировочном автомобиле не изменялась намеренно во время процесса транспортировки. Отслеживание шприца во время транспортировки для подтверждения поддержания требуемой ориентации может включать прямое или косвенное наблюдение со стороны человека и/или автоматической системы, запрограммированной для подтверждения соответствия требуемой ориентации. Прямое наблюдение со стороны человека может включать визуальную проверку человеком упаковки, в которой находится шприц. Косвенное наблюдение может включать применение датчика, который прикреплен или иным образом позволяет отслеживать шприц и/или содержащую его упаковку. Например, датчик может быть выполнен с возможностью получения и передачи информации, относящейся к ориентации шприца и/или упаковки, наблюдателю-человеку, который определяет, указывает ли передаваемая информация на содержание шприца в требуемой ориентации во время транспортировки. Датчики также могут быть выполнены с возможностью передачи сигнала тревоги или какого-либо другого уведомления, если ориентация контейнера или упаковки отклоняется от надлежащей ориентации, например, при смещении контейнера/упаковки в процессе транспортировки. В одном варианте осуществления конкретная ориентация или требуемая ориентация является по существу горизонтальной.

[0077] Отслеживание со стороны человека или с помощью датчиков, которые могут обнаруживать информацию, касающуюся ориентации шприца, может обеспечивать прямое определение ориентации шприца или опосредованное определение путем определения ориентации упаковки, содержащей шприц. Например, маркировки на внешней стороне упаковки могут обеспечивать для датчика или контролера-человека визуальную подсказку, указывающую на соответствующую ориентацию шприца, размещенного внутри упаковки. Соответственно, шприц может быть размещен в контейнере (упаковке), имеющем внешнюю поверхность, которая несет инструкции или маркировки, которые позволяют поддерживать контейнер во время транспортировки в ориентации, которая соответствует требуемой ориентации шприца (например, по существу горизонтальной ориентации). В некоторых вариантах

осуществления могут быть предоставлены инструкции на соответствующих языках в зависимости от места происхождения, персонала, осуществляющего транспортировку, и места назначения шприца. В некоторых вариантах осуществления маркировки на наружной поверхности контейнера могут представлять собой стрелку, указывающую, какая сторона контейнера должна быть ориентирована вверх, вниз или вбок, в зависимости от ситуации. При соблюдении инструкций или маркировок шприц, находящийся внутри контейнера, будет ориентирован правильно в соответствии с настоящими способами.

**[0078]** Транспортировка шприца может осуществляться с помощью любых необходимых средств транспортировки, таких как воздушный транспорт (самолет, вертолет или т. п.), наземный транспорт, морской транспорт, железнодорожный транспорт или любая их комбинация, и она может осуществляться от точки отправки с предприятия по производству лекарственного средства до медицинского учреждения, где происходит введение. Общая продолжительность транспортировки может представлять собой любой период, который требуется для доставки шприца из первоначального места хранения во второе место, например в медицинское учреждение. Например, продолжительность транспортировки может составлять около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 часов. Процесс транспортировки может включать периоды времени с перемещением шприца с одним или более интервалами без перемещения шприца, например при хранении на временном складе до интервала последующей транспортировки. Для целей настоящего описания продолжительность транспортировки может относиться, но не обязательно относится, к общему количеству времени, которое проходит от извлечения шприца из исходной площадки хранения и до прибытия на объект, где происходит введение.

**[0079]** Настоящие способы могут дополнительно включать, после транспортировки шприца и до введения суспензии лекарственного средства, содержание шприца в месте хранения в намеренно выбранной ориентации, например в по существу горизонтальной ориентации. В этом контексте, поскольку пол площадки хранения, вероятно, будет ровным и, таким образом, перпендикулярным силе тяжести, по существу горизонтальная ориентация может предпочтительно относиться к углу, по существу параллельному полу площадки хранения. Это может означать, что угол между длинной осью шприца и полом площадки хранения предпочтительно составляет менее около 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 градус.

**[0080]** Как описано выше, настоящие способы облегчают и улучшают ресуспендирование содержимого шприца с палиперидона пальмитатом. Один предполагаемый результат ресуспендирования частиц палиперидона пальмитата представляет собой уменьшение или устранение остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат внутри наконечника шприца. В зависимости от того, насколько неполным является ресуспендирование, нересуспендированный палиперидона пальмитат может оставаться внутри наконечника шприца после введения, и, таким образом, он представляет собой недоставленное лекарственное средство и является показателем неполного введения. Сведение к минимуму количества остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат, остающийся внутри наконечника шприца после введения, является дополнительным полезным результатом описанных в настоящем документе способов. Например, в соответствии с настоящими способами наконечник шприца может содержать после введения не более около 3, 2,5, 2, 1,5, 1 или 0,5 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат. В некоторых вариантах осуществления наконечник шприца содержит после введения около 3, 2,8, 2,6, 2,5, 2,4, 2,2, 2,1, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 или ноль мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.

**[0081]** Шприц может быть любого типа и оснащен любой иглой, которые приемлемы для хранения и введения инъекционной суспензии палиперидона пальмитата. Например, шприц может иметь емкость 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 2,8, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,25, 4,5, 4,75, 5, 5,25, 5,5, 5,75, 6, 6,25, 6,5, 6,75 или 7 мл. В некоторых вариантах осуществления шприц имеет емкость 1, 2,25, 2,8 или 3 мл и включает иглу 22 калибра, которая имеет длину 1 или 1,5 дюйма. В некоторых вариантах осуществления шприц имеет емкость 5 мл и содержит иглу 20 калибра, которая имеет длину 1,5 дюйма. Что касается любого из описанных в настоящем документе изобретений, объем инъекционной суспензии палиперидона пальмитата в шприце может составлять, например, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 2,8, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,25, 4,5, 4,75, 5, 5,25, 5,5, 5,75, 6, 6,25, 6,5, 6,75 или 7 мл.

**[0082]** Настоящие способы могут дополнительно включать стадию введения пациенту суспензии из шприца (т. е. шприц содержали в требуемой ориентации во время транспортировки). В некоторых вариантах осуществления требуемая ориентация

является по существу горизонтальной. Введение суспензии следует выполнять, например, в соответствии с протоколами, описанными в инструкциях по применению лекарственного средства для вышеупомянутых доступных в продаже продуктов с инъекционной суспензией палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением. Хотя настоящие способы сводят к минимуму определенные случаи ошибок медицинского персонала, связанные с точным соблюдением рекомендованных стадий до и во время введения инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, все же рекомендуется вводить суспензию из шприца в соответствии с настоящими способами с соблюдением указанных в инструкциях протоколов.

**[0083]** В то же время настоящие способы позволяют уменьшить усилие, требуемое для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который содержали в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца. Соответственно, настоящее изобретение охватывает способы уменьшения усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением. Например, усилие, необходимое для инъекции из шприца, может быть на около 5–60% меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. Усилие, необходимое для инъекции из шприца, может быть, например, на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60% меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. В некоторых вариантах осуществления усилие, необходимое для инъекции из шприца, может быть на около 10-55, 15-50, 20-50, 25-45 или 30-40% меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. Кроме этого, и в то же время настоящие способы позволяют уменьшить усилие, необходимое для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который содержали во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до

транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца, если ориентация при хранении до транспортировки не была по существу горизонтальной. Соответственно, настоящее изобретение охватывает способы уменьшения усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением. Например, усилие, требуемое для инъекции из шприца, может быть на около 5–60% меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Усилие, необходимое для инъекции из шприца, может быть, например, на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60% меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали во время транспортировки в ориентации, которая отлична от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. В некоторых вариантах осуществления усилие, необходимое для инъекции из шприца, может быть на около 10–55, 15–50, 20–50, 25–45 или 30–40% меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали во время транспортировки в ориентации, которая отлична от ориентации шприца во время хранения до транспортировки.

**[0084]** В абсолютных терминах усилие, необходимое для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, может быть на около 10–25 Ньютон меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца. Усилие, необходимое для инъекции из шприца, может быть, например, на около 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 Ньютон меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца. Величина усилия, которое фактически требуется для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, может составлять, например, около 10–25 Ньютон. Таким

образом, усилие, необходимое для инъекции из шприца, может составлять, например, около 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 Ньютон. Кроме того, в абсолютных терминах усилие, необходимое для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, может быть на около 5–25 Ньютон меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Усилие, необходимое для инъекции из шприца, может быть, например, на около 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 Ньютон меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали во время транспортировки в ориентации, которая отлична от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Величина усилия, которое фактически требуется для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, может составлять, например, около 10–25 Ньютон. Таким образом, усилие, необходимое для инъекции из шприца, может составлять, например, около 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 Ньютон.

**[0085]** Настоящие способы могут дополнительно включать оценку величины усилия, необходимого для выполнения инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца. Оценка может быть выполнена с использованием любой доступной методики измерения.

**[0086]** Настоящие способы также могут дополнительно или альтернативно включать оценку того, полностью ли выполнена инъекция инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца. Оценка может включать измерение превышения количеством нересуспендированного палиперидона пальмитата внутри наконечника шприца определенного значения, например, с длиной около 4, 3,75, 3,5, 3,25, 3, 2,75, 2,5, 2,25, 2, 1,75, 1,5, 1,25, 1, 0,75, 0,5 или 0,25 мм.

**[0087]** В настоящем документе также описаны способы улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце, включающие содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки. Хранение шприца может происходить до или после транспортировки шприца. В определенных

вариантах осуществления хранение шприца происходит после его транспортировки, например в месте, которое соответствует медицинскому учреждению, где происходит введение палиперидона пальмитата. Такие способы можно осуществлять независимо или в сочетании с вышеописанными способами улучшения ресуспендируемости, которые включают содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки. Другими словами, шприц можно хранить в по существу горизонтальной ориентации, перевозить в по существу горизонтальной ориентации или как перевозить, так и хранить в по существу горизонтальной ориентации.

Хранение шприца в по существу горизонтальной ориентации можно облегчить с помощью маркировок или других инструкций на упаковке или контейнере, в которых содержится шприц, и такие маркировки могут быть такими же или отличаться от маркировок или инструкций, которые предназначены для поддержания по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки. Как и в случае способов, включающих поддержание по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки, настоящие способы могут дополнительно включать отслеживание для обеспечения поддержания по существу горизонтальной ориентации во время хранения. Подходы к отслеживанию могут быть такими же, как описано выше применительно к поддержанию по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки. В настоящем документе также описаны способы улучшения ресуспендирования инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца, включающие содержание шприца во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например, в по существу горизонтальной ориентации во время хранения шприца, если ориентация при хранении до транспортировки не была по существу горизонтальной. Хранение шприца может происходить до или после транспортировки шприца. В определенных вариантах осуществления хранение шприца происходит после его транспортировки, например в месте, которое соответствует медицинскому учреждению, где происходит введение палиперидона пальмитата. Такие способы можно осуществлять независимо или в сочетании с вышеописанными способами улучшения ресуспендируемости, которые включают содержание шприца во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Другими словами, шприц можно перевозить в по существу горизонтальной ориентации, а затем хранить в по существу горизонтальной

ориентации или как перевозить, так и хранить в по существу горизонтальной ориентации. Хранение шприца в конкретной ориентации можно облегчить с помощью маркировок или других инструкций на упаковке или контейнере, в которых содержится шприц, и такие маркировки могут быть такими же или отличаться от маркировок или инструкций, которые предназначены для поддержания требуемой ориентации во время транспортировки. Как и в случае способов, включающих поддержание конкретной ориентации во время транспортировки, настоящие способы могут дополнительно включать отслеживание для обеспечения поддержания требуемой ориентации во время хранения. Подходы к отслеживанию могут быть такими же, как описано выше применительно к поддержанию требуемой ориентации во время транспортировки.

**[0088]** В настоящем описании также представлена группа шприцев, которые соответственно содержат инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, причем каждый из шприцев перевозят к месту назначения, и при этом каждый из шприцев содержат в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца. Таким образом, каждый член группы шприцев будет приобретать преимущества, описанные выше, связанные с транспортировкой в по существу горизонтальной ориентации, включая улучшенную ресуспендируемость, меньший остаток в наконечнике шприца после введения, меньшее усилие, необходимое для введения, и т. п. Группа шприцев может включать около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000 или более 2000 отдельных шприцев. Каждый член группы шприцев может включать типы шприцев и суспензии палиперидона пальмитата, в прочих отношениях описанные в настоящем документе в соответствии с описанными в настоящем документе способами. Кроме того, в настоящем описании также предложена группа шприцев, которые соответственно содержат инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, причем каждый из шприцев перевозят в место назначения, и при этом каждый из шприцев содержат во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки, например в по существу горизонтальной ориентации во время транспортировки шприца, если ориентация во время хранения до транспортировки не была по существу

горизонтальной. Таким образом, каждый член группы шприцев будет приобретать преимущества, описанные выше, связанные с транспортировкой в ориентации при транспортировке, отличной от ориентации шприца при хранении до транспортировки, включая улучшенную ресуспендируемость, меньший остаток в наконечнике шприца после введения, меньшее усилие, необходимое для введения, и т. п. Группа шприцев может включать около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000 или более 2000 отдельных шприцев. Каждый член группы шприцев может включать типы шприцев и суспензии палиперидона пальмитата, в прочих отношениях описанные в настоящем документе в соответствии с описанными в настоящем документе способами.

**[0089]** В настоящем документе также предложены фармацевтические продукты, которые содержат инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце для введения пациенту, страдающему шизофренией, причем шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом шприц во время транспортировки содержали в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Соответствующие характеристики инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, шприца, условий хранения до транспортировки, ориентации шприца во время хранения до транспортировки, условий транспортировки и ориентации шприца во время транспортировки могут соответствовать любому из вариантов осуществления, описанных выше применительно к способам изобретения, обладающим признаками изобретения, для улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца и обладающих признаками изобретения групп шприцев.

**[0090]** Например, шприц может находиться в контейнере, имеющем внешнюю поверхность, которая имеет инструкции по содержанию контейнера во время транспортировки в ориентации, которая соответствует требуемой ориентации шприца. В некоторых вариантах осуществления шприц находился в контейнере, имеющем внешнюю поверхность, которая имела маркировки, указывающие ориентацию контейнера, которая соответствует поддержанию требуемой ориентации шприца.

**[0091]** После транспортировки и после инъекции суспензии шприц может содержать не более около 1,5 мм или не более около 1 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат. Например, после инъекции суспензии шприц может содержать около 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 или 0,1 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.

**[0092]** Инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца может содержать около 273, 410, 546 или 819 мг палиперидона пальмитата. В других вариантах осуществления суспензия содержит около 1092 или около 1560 мг/мл палиперидона пальмитата.

**[0093]** Ориентация при транспортировке может отличаться от ориентации шприца во время хранения до транспортировки на величину от около 45 градусов до около 135 градусов. Например, ориентация шприца во время транспортировки может отличаться от ориентации шприца во время хранения до транспортировки на величину около 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130 или 135 градусов.

**[0094]** В некоторых вариантах осуществления описанного в настоящем документе фармацевтического продукта ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз. В некоторых вариантах осуществления описанного в настоящем документе фармацевтического продукта ориентация при транспортировке была по существу горизонтальной. В определенных вариантах осуществления описанного в настоящем документе фармацевтического продукта ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке была наконечником вверх или по существу горизонтальной. В других вариантах осуществления ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке была по существу горизонтальной. В других вариантах осуществления хранение до транспортировки было наконечником вниз, а ориентация при транспортировке была наконечником вверх.

**[0095]** В настоящем описании также предложены способы лечения шизофрении, включающие введение пациенту, страдающему шизофренией, инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, причем шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом

шприц содержали во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. В настоящем описании также предложена инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением для применения в способах лечения шизофрении, причем эти способы включают введение пациенту, страдающему шизофренией, инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, причем шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом шприц содержали во время транспортировки в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Введение суспензии следует выполнять, например, в соответствии с протоколами, описанными в инструкциях по применению лекарственного средства для вышеупомянутых доступных в продаже продуктов с инъекционной суспензией палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением. Хотя настоящие способы сводят к минимуму определенные случаи ошибок медицинского персонала, связанные с точным соблюдением рекомендованных стадий до и во время введения инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, все же рекомендуется вводить суспензию из шприца в соответствии с настоящими способами с соблюдением указанных в инструкциях протоколов.

**[0096]** Применительно к описанным в настоящем документе способам лечения шизофрении соответствующие характеристики инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, шприца, условий хранения до транспортировки, ориентации шприца во время хранения до транспортировки, условий транспортировки и ориентации шприца во время транспортировки могут соответствовать любому из вариантов осуществления, описанных выше применительно к способам изобретения, обладающим признаками изобретения, для улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца и обладающих признаками изобретения групп шприцев.

**[0097]** Например, шприц может находиться в контейнере, имеющем внешнюю поверхность, которая имеет инструкции по содержанию контейнера во время транспортировки в ориентации, которая соответствует требуемой ориентации шприца. В некоторых вариантах осуществления шприц находился в контейнере, имеющем

внешнюю поверхность, которая имела маркировки, указывающие ориентацию контейнера, которая соответствует поддержанию требуемой ориентации шприца.

**[0098]** После транспортировки и после инъекции суспензии шприц может содержать не более около 1,5 мм или не более около 1 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат. Например, после инъекции суспензии шприц может содержать около 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 или 0,1 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.

**[0099]** Инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца может содержать около 273, 410, 546 или 819 мг палиперидона пальмитата. В других вариантах осуществления суспензия содержит около 1092 или около 1560 мг/мл палиперидона пальмитата.

**[00100]** Ориентация при транспортировке может отличаться от ориентации шприца во время хранения до транспортировки на величину от около 45 градусов до около 135 градусов. Например, ориентация шприца во время транспортировки может отличаться от ориентации шприца во время хранения до транспортировки на величину около 45, 50, 55, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130 или 135 градусов.

**[00101]** В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящем документе способов лечения шизофрении ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз. В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящем документе способов лечения шизофрении ориентация при транспортировке была по существу горизонтальной. В определенных вариантах осуществления описанных в настоящем документе способов ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке была наконечником вверх или по существу горизонтальной. В других вариантах осуществления ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке была по существу горизонтальной. В других вариантах осуществления хранение до транспортировки было наконечником вниз, а ориентация при транспортировке была наконечником вверх.

**[00102]** В настоящем описании также предложено применение инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в производстве лекарственного средства для лечения шизофрении, причем инъекционную суспензию

палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением готовят для введения из шприца, при этом шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом шприц во время транспортировки содержали в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки. Введение суспензии следует выполнять, например, в соответствии с протоколами, описанными в инструкциях по применению лекарственного средства для вышеупомянутых доступных в продаже продуктов с инъекционной суспензией палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением. Хотя настоящие применения сводят к минимуму определенные случаи ошибок медицинского персонала, связанные с точным соблюдением рекомендованных стадий до и во время введения инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, все же рекомендуется вводить суспензию из шприца в соответствии с настоящими применениями с соблюдением указанных в инструкциях протоколов.

**[00103]** Применительно к описанным в настоящем документе применениям соответствующие характеристики инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, шприца, условий хранения до транспортировки, ориентации шприца во время хранения до транспортировки, условий транспортировки и ориентации шприца во время транспортировки могут соответствовать любому из вариантов осуществления, описанных выше применительно к способам изобретения, обладающим признаками изобретения, для улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца и обладающих признаками изобретения групп шприцев.

**[00104]** Например, шприц может находиться в контейнере, имеющем внешнюю поверхность, которая имеет инструкции по содержанию контейнера во время транспортировки в ориентации, которая соответствует требуемой ориентации шприца. В некоторых вариантах осуществления шприц находился в контейнере, имеющем внешнюю поверхность, которая имела маркировки, указывающие ориентацию контейнера, которая соответствует поддержанию требуемой ориентации шприца.

**[00105]** После транспортировки и после инъекции суспензии шприц может содержать не более около 1,5 мм или не более около 1 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат. Например, после инъекции суспензии шприц может содержать около 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5,

0,4, 0,3, 0,2 или 0,1 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.

**[00106]** Инъекционная суспензия палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца может содержать около 273, 410, 546 или 819 мг палиперидона пальмитата. В других вариантах осуществления суспензия содержит около 1092 или около 1560 мг/мл палиперидона пальмитата.

**[00107]** Ориентация при транспортировке может отличаться от ориентации шприца во время хранения до транспортировки на величину от около 45 градусов до около 135 градусов. Например, ориентация шприца во время транспортировки может отличаться от ориентации шприца во время хранения до транспортировки на величину около 45, 50, 55, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130 или 135 градусов.

**[00108]** В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящем документе применений ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз. В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящем документе применений ориентация при транспортировке была по существу горизонтальной. В определенных вариантах осуществления описанных в настоящем документе применений ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке была наконечником вверх или по существу горизонтальной. В других вариантах осуществления ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке была по существу горизонтальной. В других вариантах осуществления хранение до транспортировки было наконечником вниз, а ориентация при транспортировке была наконечником вверх.

**[00109]** Изобретение дополнительно определяется ниже со ссылкой на следующие пронумерованные варианты осуществления.

1. Способ улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце, включающий содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки.
2. Способ по п. 1, в котором содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации включает загрузку шприца в транспортировочный автомобиль в по

существо горизонтальной ориентации и/или отслеживание шприца во время транспортировки для подтверждения содержания в по существу горизонтальной ориентации.

3. Способ по п. 1 или п. 2, дополнительно включающий размещение шприца внутри контейнера, имеющего внешнюю поверхность, на которой указаны инструкции по содержанию контейнера во время транспортировки в ориентации, соответствующей ориентации шприца, которая является по существу горизонтальной.
4. Способ по любому предшествующему пункту, дополнительно включающий размещение шприца внутри контейнера, имеющего внешнюю поверхность, которая имеет маркировку, указывающую ориентацию контейнера, которая соответствует поддержанию ориентации шприца, являющейся по существу горизонтальной.
5. Способ по любому предшествующему пункту, дополнительно включающий, после транспортировки шприца, содержание шприца в месте хранения в по существу горизонтальной ориентации.
6. Способ по любому предшествующему пункту, в котором шприц перевозят воздушным, наземным, морским или железнодорожным транспортом.
7. Способ по любому предшествующему пункту, в котором после транспортировки шприц после введения содержит не более около 1,5 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.
8. Способ по любому предшествующему пункту, в котором после транспортировки шприц содержит не более около 1 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.
9. Способ по любому предшествующему пункту, в котором шприц имеет емкость 1 мл, 2,25 мл, 2,8 мл или 3 мл и содержит иглу 22 калибра, которая имеет длину 1 или 1,5 дюйма.
10. Способ по любому из пп. 1–13, в котором шприц имеет емкость 5 мл и содержит иглу 20 калибра, которая имеет длину 1,5 дюйма.

11. Способ по любому из пп. 1–15, в котором суспензия содержит около 273, 410, 546 или 819 мг палиперидона пальмитата.
12. Способ по любому из пп. 1–15, в котором суспензия содержит около 1092 или 1560 мг палиперидона пальмитата.
13. Способ по любому из пп. 1–17, дополнительно включающий введение пациенту суспензии из шприца.
14. Способ снижения усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающий содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки.
15. Способ по п. 23, в котором усилие, необходимое для инъекции из шприца, на величину от около 20 до около 50% меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки.
16. Способ по п. 23 или п. 24, в котором усилие, необходимое для инъекции из шприца, на величину около 10–25 Ньютон меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки.
17. Способ по любому из пп. 23–25, в котором усилие, необходимое для инъекции из шприца, составляет около 10–25 Ньютон.
18. Способ по любому из пп. 23–26, дополнительно включающий оценку усилия, необходимого для выполнения инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца.
19. Способ снижения вероятности неполной инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающий содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки.

20. Способ по п. 28, дополнительно включающий оценку того, полностью ли выполнена инъекция из шприца инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением.
21. Способ улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце, включающий содержание шприца в по существу горизонтальной ориентации во время его хранения.
22. Способ по п. 21, в котором указанное хранение происходит после транспортировки шприца.
23. Группа шприцев, которые соответственно содержат инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, причем каждый из шприцев перевозят к месту назначения, и при этом каждый из шприцев содержат в по существу горизонтальной ориентации во время его транспортировки.
24. Группа по п. 22, содержащая по меньшей мере 100 отдельных шприцев

## **ПРИМЕРЫ**

**[00110]** Настоящее изобретение далее определено в приведенных ниже примерах. Следует понимать, что эти примеры, хотя они и указывают на предпочтительные варианты осуществления изобретения, приведены только в качестве иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие прилагаемую формулу изобретения. Из приведенного выше описания и этих примеров специалист в данной области может определить основные характеристики настоящего изобретения и может вносить в изобретение различные изменения и модификации, чтобы адаптировать его к различным вариантам применения и условиям, без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Если не указано иное, ссылки на РР6М в примерах относятся к составу примера 2.

### ***Пример 1. Состав с замедленным высвобождением на три месяца (РР3М)***

**[00111]** Ниже в таблице 1 представлен иллюстративный предназначенный на три месяца состав с замедленным высвобождением (РР3М) с 200 мг/мл экв. палиперидона, приемлемый для внутримышечной (в/м) инъекции.

**Таблица 1. РРЗМ**

<b>Компонент</b>	<b>Концентрация (мг/мл)</b>
Палиперидона пальмитат	312
Полисорбат 20	10
Полиэтиленгликоль 4000	75
Лимонной кислоты моногидрат	7,5
Натрия дигидрофосфат моногидрат	6
Гидроксид натрия	5,4
Вода для инъекции	в достаточном количестве до 1 мл

[00112] РРЗМ можно обеспечить в предварительно заполненном шприце, с дозировками в диапазоне от 175 мг экв. до 525 мг экв., полученными путем заполнения шприцев различными объемами нерасфасованной суспензии 200 мг/мл экв. В таблице 2 показаны различные дозировки с указанием размера шприца и номинального объема заполнения.

**Таблица 2. Значения дозировок РРЗМ с указанием размера шприца и объема заполнения**

<b>Доза палиперидона пальмитата (мг)</b>	<b>Эквивалентная доза палиперидона (мг)</b>	<b>Размер шприца</b>	<b>Номинальный объем заполнения (мл)</b>
273	175	1 мл, длин.	0,875
410	263	2,25 мл	1,315
546	350	2,25 мл	1,750
819	525	2,8 мл	2,625

В таблице 3 описаны компоненты шприца, используемые для упаковки РРЗМ.

**Таблица 3. Компоненты шприца для РРЗМ**

<b>Компонент</b>	<b>Описание</b>
Цилиндр шприца	Прозрачный циклоолефиновый сополимер (СОС) с интегрированным разъемом люер-лок, размер 1 мл, длин., 2,25 мл или 2,8 мл
Колпачок наконечника	Бромбутиловый каучук, темно-серый
Ограничитель хода поршня	Бромбутиловый каучук с покрытием FluroTec©, темно-серый (1 мл, длин., используется для шприца 1 мл, длин.; и 1–3 мл, используется для шприца 2,25 мл и шприца 2,8 мл)

**Пример 2. Состав с замедленным высвобождением на шесть месяцев (РР6М)**

[00113] Ниже в таблице 4 представлен иллюстративный предназначенный на шесть месяцев состав с замедленным высвобождением (РР6М) с 200 мг/мл экв. палиперидона пальмитата, пригодный для внутримышечной (в/м) инъекции.

**Таблица 4. РР6М**

<b>Компонент</b>	<b>Концентрация (мг/мл)</b>	<b>Единичная доза (мг/шприц в дозе 3,5 мл)</b>	<b>Единичная доза (мг/шприц в дозе 5,0 мл)</b>
Палиперидона пальмитат	312	1092	1560
Полисорбат 20	10	35	50
Полиэтиленгликоль 4000	75	262,5	375
Лимонной кислоты моногидрат	7,5	26,25	37,5
Натрия дигидрофосфат моногидрат	6	21	30
Гидроксид натрия	5,4	18,9	27
Вода для инъекции	в достаточном количестве до 1,0 мл	в достаточном количестве до 3,5 мл	в достаточном количестве до 5,0 мл

РР6М можно обеспечить в предварительно заполненном шприце, с дозировками в диапазоне от 700 мг экв. до 1000 мг экв., полученными путем заполнения шприцев различными объемами нерасфасованной суспензии 200 мг/мл экв. В таблице 5 показаны различные дозировки с указанием размера шприца и номинального объема заполнения.

**Таблица 5. Значения дозировок РР6М с указанием размера шприца и объема заполнения**

Доза палиперидона пальмитата (мг)	Эквивалентная доза палиперидона (мг)	Размер шприца	Номинальный объем заполнения (мл)
1092	700	5 мл	3,5
1560	1000	5 мл	5,0

[00114] В таблице 6 описаны компоненты шприца, используемые для упаковки рассчитанного на шесть месяцев состава с замедленным высвобождением.

**Таблица 6. Компоненты шприца для РР6М**

Компонент	Описание
Цилиндр шприца	Прозрачный циклоолефиновый сополимер (СОС) с интегрированным разъемом люер-лок
Колпачок наконечника	Бромбутиловый каучук
Ограничитель хода поршня	Бромбутиловый каучук
Стержень плунжера	Полипропилен
Упор (он же фланец для пальцев)	Гомополипропилен

**Пример 3. Условия хранения до транспортировки**

[00115] Исследования стабильности проводили на партиях РР6М для квалификации технологических характеристик (РРQ) в пяти различных ориентациях до транспортировки: горизонтальной, наконечником вниз +45 градусов, наконечником вверх -45 градусов, наконечником вниз +45 градусов и наконечником вниз -45 градусов. Следующие результаты испытаний были получены для шприцев, которые хранили после изготовления, но не перевозили до испытания. Сенсорное исследование с 5 секундным встряхиванием проводили при двух различных температурах: 25°C и 30°C. Результаты этого эксперимента представлены в таблице 7.

Таблица 7

		PPQ I		PPQ II		PPQ III	
		заполнение 3,5 мл	заполнение 5 мл	заполнение 3,5 мл	заполнение 5 мл	заполнение 3,5 мл	заполнение 5 мл
ГОРИЗОН- ТАЛЬНАЯ	9М 25 °С	0	0	0	0	0	1 мм
	9М 30 °С	0	0	0	0	2 мм	2 мм, 2 мм
НАКОНЕЧ- НИКОМ ВВЕРХ (блистер: ↑)	9М 25 °С	0	0	0	0	0	1 мм
	9М 30 °С	0	0	0	0	0	0
НАКОНЕЧ- НИКОМ ВВЕРХ (блистер: ↗)	9М 25 °С	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	0
	9М 30 °С	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	0
НАКОНЕЧ- НИКОМ ВНИЗ (блистер: ↓)	9М 25 °С	0	1 мм	0	2 мм	Н/И	0
	9М 30 °С	0	0	0	1 мм, 2 мм	Н/И	0
НАКОНЕЧ- НИКОМ ВНИЗ (блистер: ↘)	9М 25 °С	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	0
	9М 30 °С	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	0

**Примечание.** Горизонтальные образцы PPQ III являются блистерными (помещены в блистерную упаковку), горизонтальные образцы PPQ II и PPQ I не являются блистерными. 9М = девятимесячный период хранения. н/и = не исследовали.

[00116] Испытание на характеристики инъекции проводили посредством ручной инъекции с использованием датчика на площадке для пальца стержня плунжера с регистрацией силы (Ньютоны) с течением времени (секунды). Профили усилия инъекции для образцов в PPQ I и PPQ II после 5 секунд интенсивного встряхивания показаны на ФИГ. 1А–1Е.

[00117] Результаты свидетельствуют, что продукт, хранившийся в любом положении до транспортировки, может быть ресуспендирован с нормальной величиной усилия, т. е. усилие, необходимое для вытеснения содержимого шприца, не зависело от положения при хранении до транспортировки. Различные положения при хранении дают сопоставимые результаты, и это указывает на то, что положение, в котором шприц хранится до транспортировки, не является критическим при встряхивании в течение по меньшей мере 5 секунд. Полная инъекция может быть выполнена с использованием приемлемых усилий инъекции.

[00118] После этого эксперимента стало очевидным, что положение при хранении продукта во время испытания на стабильность и до транспортировки не является важной детерминантой ресуспендируемости. Как описано ниже в примере 4,

было обнаружено, что ориентация при транспортировке была намного более важной, чем ориентация при хранении до транспортировки.

**Пример 4. Ориентация во время имитации транспортировки**

[00119] После периода хранения в ориентации наконечником вниз на производственной площадке шприцы, содержащие состав РР6М, подвергали эксперименту с имитацией транспортировки, включающей вибрации, соответствующие вибрациям уровня I и уровня II согласно определению ASTM D4169-16, для имитации транспортировки воздушным транспортом. Это самые высокие уровни вибрации во время транспортировки воздушным транспортом, и они превышают уровни вибрации, определенные для транспортировки автомобильным транспортом. Ресуспендируемость и пригодность для инъекций состава РР6М после имитационной транспортировки тестировали без встряхивания или лишь с 5-секундным встряхиванием (что меньше, чем определено инструкциями по применению (IFU), соответствующими инструкциям, предоставленным в информации продукта INVEGA TRINZA® (продукт РР3М); IFU по применению РР6М указывают  $2 \times 15$  секунд встряхивания, а IFU для РР3М указывают  $1 \times 15$  секунд встряхивания), для повышения чувствительности испытания и обнаружения различий. Сводные данные об остатке в шприцах и максимальном усилии, необходимом для опустошения шприцев до этой точки, приведены ниже в таблице 8.

**Таблица 8. Остаток после подготовки в соответствии с инструкциями по применению (с оттягиванием назад и извлечением от воздуха)**

Положение	Ресусп.	2 часа уровень II	2 ч (II) + 3 часа (I)
Наконечником вниз	БЕЗ встряхивания	2 мм (36 Н)	16 мм (40 Н)
		Невозможно выполнить инъекцию (49 Н)	14 мм (37 Н)
	5 с встряхивание (4 встряхивания/с)	1 мм (35 Н)	1 мм (32 Н)
		0 мм (18 Н)	1 мм (30 Н)
		1 мм (26 Н)	1 мм (36 Н)
Горизонтальная	БЕЗ встряхивания	0 мм (26 Н)	0 мм (34 Н)
		0 мм (26 Н)	0 мм (29 Н)
	5 с встряхивание (4 встряхивания/с)	0 мм (17 Н)	0 мм (19 Н)
		0 мм (16 Н)	0 мм (17 Н)
		0 мм (18 Н)	0 мм (17 Н)

[00120] На ФИГ. 2А–2Г представлены кривые усилия инъекции для шприцев, которые подвергали экспериментам с вибрацией при нахождении в горизонтальной ориентации или ориентации наконечником вниз. Испытание на характеристики

инъекции проводили посредством ручной инъекции с использованием датчика на площадке для пальца стержня плунжера с регистрацией силы (Ньютоны) с течением времени (секунды). Условия вибрации включали в себя два часа имитации транспортировки воздушным транспортом с уровнем II и три часа имитации транспортировки воздушным транспортом с уровнем I соответствии с ASTM D4169. Фиг. 2А соответствует шприцу, который находился в ориентации наконечником вниз и который не подвергали встряхиванию перед инъекцией. Фиг. 2Б соответствует шприцу, который находился в ориентации наконечником вниз и который подвергали пятисекундному встряхиванию перед инъекцией. Фиг. 2В соответствует шприцу, который находился в горизонтальной ориентации и который не подвергали встряхиванию перед инъекцией. Фиг. 2Г соответствует шприцу, который находился в горизонтальной ориентации и который подвергали пятисекундному встряхиванию перед инъекцией.

**[00121]** Результаты этого эксперимента подтверждают, что транспортировка шприцев в положении наконечником вниз после хранения в ориентации наконечником вниз может привести к необходимости очень высоких усилий для выдавливания содержимого шприца и что содержимое таких шприцев не полностью ресуспендируется после 5 секунд встряхивания. На практике медицинские работники не будут развивать усилие до 30 или 35 Н, особенно при инъекции пациенту.

**[00122]** Однако при транспортировке шприцев в горизонтальном положении после хранения в ориентации наконечником вниз усилия при инъекции находились в диапазоне 10–20 Ньютон, и это указывает на то, что продукт требует меньшего встряхивания для обеспечения хорошего ресуспендирования. Для сравнения, усилия, необходимые для выталкивания инъекционной суспензии палиперидона пальмитата на один месяц, которая представляет собой гораздо менее концентрированный состав (и, таким образом, препарат, гораздо менее подверженный уплотнению, который, следовательно, имеет более низкие требования к ресуспендированию), находятся в диапазоне 7–12 Ньютон.

***Пример 5. Изменение ориентации шприцев во время транспортировки относительно ориентации во время хранения до транспортировки уменьшает усилия инъекции и величину остатка после инъекции***

**[00123]** После первоначального доказательства того, что горизонтальная ориентация шприцев РР6М во время транспортировки приводит к улучшению

ресуспендируемости и параметров инъекции по сравнению с ориентацией наконечником вниз, инициировали дополнительное исследование для более глубокой оценки потенциального влияния различных типов и продолжительностей транспортировки и отслеживания поведения шприцев РР6М в течение срока до трех месяцев после имитационной транспортировки.

**[00124]** Для этого исследования из камер для исследования стабильности отбирали 5 мл шприцы с составом РР6М. Заполнение 5 мл, а не 3,5 мл, выбирали как наихудший случай для ресуспендируемости из-за более высокого заполнения продуктом того же шприца объемом 5 мл.

**[00125]** Перед воздействием имитационных условий транспортировки образцы из разных партий, хранившиеся в различных ориентациях в камерах для испытаний стабильности, но которые еще не подвергали условиям транспортировки, испытывали на ресуспендируемость/способность к инъекции путем ручной инъекции из шприца в контейнер после 5 секунд слабого встряхивания. Усилия инъекций регистрировали с помощью датчика, прикрепленного к площадке для большого пальца, и измеряли высоту остаточного продукта в шприце. Все образцы обеспечивали в результате полную инъекцию, без остатка или с приемлемой величиной остатка продукта в шприце, и это позволило сделать вывод, что различные схемы ориентации при хранении до транспортировки сами по себе не влияют на свойства суспензии и что продукт легко ресуспендировался и был пригоден для инъекции после 9 месяцев хранения.

**[00126]** После этого первоначального тестирования шприцы перевозили автомобилем из Берсе, Бельгия, в испытательную лабораторию в Дипенбек, Бельгия, и подвергали различным имитационным транспортировкам в диапазоне от легкого воздействия (1 час, автомобиль, легкое) до тяжелого воздействия (4 часа, воздушное средство, высокое). Испытания с имитацией транспортировки проводили в соответствии со стандартом ASTM D4169-16. Во время этих имитаций транспортировки шприцы были расположены горизонтально или наконечником вниз. Во время обычного производства шприцы хранят наконечником вниз после заполнения, в тубах, как правило, в течение месяца или более. При выдаче заказа на упаковку шприцы упаковывают в набор блистеров и перевозят после выпуска. В течение дня после имитации транспортировки образцы, подвергавшиеся воздействию различных условий имитированной транспортировки в разных ориентациях,

ресуспендировали посредством быстрого встряхивания в течение 5 секунд и вручную выполняли инъекцию продукта в контейнер, причем измеряли усилия инъекции с помощью датчика, прикрепленного к площадке для большого пальца на шприце. Более короткое время ресуспендирования продукта (5 с вместо 2 x 15 секунд согласно IFU) использовали в ходе анализа для повышения чувствительности тестирования.

**[00127]** Остальные шприцы хранили горизонтально или наконечником вниз согласно протоколу и ресуспендируемость/пригодность для инъекции шприцев дополнительно оценивали через один месяц, два месяца или три месяца хранения.

**[00128]** Как также описано ниже, анализ показал, что ориентация шприца до транспортировки относительно ориентации при транспортировке является важным фактором для ресуспендирования продукта.

**[00129]** Как при транспортировках единым транспортом, так и при комбинированных транспортировках автомобильным/воздушным транспортом поддержание одной и той же ориентации шприцев во время первоначального хранения и во время транспортировки приводило к тому, что было сложнее ресуспендировать шприцы с обеспечением большего остатка продукта после всего 5 секунд быстрого встряхивания.

**[00130]** Положение при хранении после транспортировки и время хранения являлись факторами, оказывающими лишь ограниченное влияние на ресуспендируемость продукта.

**[00131]** Данные, представленные ниже в таблицах 9–11, демонстрируют, что транспортировки шприцев горизонтально после горизонтального хранения до транспортировки обеспечивала большее количество остаточного продукта после 5 секунд быстрого ресуспендирования и инъекции, чем в случае шприцев, которые хранили наконечником вниз.

**[00132]** Аналогично шприцы, которые хранили наконечником вверх до транспортировки и поддерживали в ориентации наконечником вниз во время транспортировки, не содержали или содержали очень ограниченное количество остаточного продукта после 5 секунд быстрого ресуспендирования и инъекции.

**[00133]** Как при единственных транспортировках, так и при комбинированных транспортировках поддержание одинаковой ориентации шприцев во время первоначального хранения и во время транспортировки приводило к тому, что шприцы

было сложнее ресуспендировать с обеспечением большего остатка продукта после 5 секунд быстрого ресуспендирования и ручной инъекции.

[00134] В таблицах 9–11 представлены результаты для наборов образцов, и они позволят напрямую сравнивать шприцы, для которых ориентация при начальном хранении отличалась от ориентации во время транспортировки, со шприцами, которые оставались в одной и той же ориентации во время хранения до транспортировки и при транспортировке.

[00135] Эксперименты 1 и 2 представляют два набора данных испытаний, которые включали один тип имитационной транспортировки, тогда как эксперимент 3 представляет данные испытания с комбинированной транспортировкой (т. е. имитация транспортировки воздушным транспортом с последующей имитацией транспортировки автомобильным транспортом).

Таблица 9

**Эксперимент 1. Преимущество изменения ориентации между хранением до транспортировки и транспортировкой**

	Партия	Начальная ориентация хранения	Ориентация при транспортировке	Тип транспортировки	Положение при хранении	Результаты после 5 с быстрого встряхивания							
						1 день		3 недели		2 месяца		3 месяца	
						Остаток (мм)	Усиление инъекции (Н)	Остаток (мм)	Усиление инъекции (Н)	Остаток (мм)	Усиление инъекции (Н)	Остаток (мм)	Усиление инъекции (Н)
	JNB OE	Горизонтальная	Горизонтальная	Воздушная 1 ч низкий уровень	Горизонтальная	1	43	8	55	4	53	2	48
	JNB OE	Горизонтальная	Горизонтальная	Воздушная 1 ч низкий уровень	Горизонтальная					4	57	4	53
Среднее значение	JNB OE	Горизонтальная	Горизонтальная	Воздушная 1 ч низкий уровень	Горизонтальная	1	43	8	55	4	55	3	51
	JNB53	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 1 ч низкий уровень	Горизонтальная	0	26	0	41	0	38	0	50
	JNB53	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 1 ч низкий уровень	Горизонтальная					0	35	0	30
Среднее значение	JNB53	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 1 ч низкий уровень	Горизонтальная	0	26	0	55	0	37	0	40
Преимущество						100%	40%	100%	0%	100%	33%	100%	22%

Таблица 10

**Эксперимент 2. Преимущество изменения ориентации между хранением до транспортировки и транспортировкой. Изменение ориентации между транспортировкой и долгосрочным хранением обеспечивает меньший эффект**

Партия	Начальная ориентация хранения	Ориентация при транспортировке	Тип транспортировки	Положение при хранении	Результаты после 5 с быстрого встряхивания								
					1 день		3 недели		2 месяца		3 месяца		
					Остаток (мм)	Усилие инъекции (Н)	Остаток (мм)	Усилие инъекции (Н)	Остаток (мм)	Усилие инъекции (Н)	Остаток (мм)	Усилие инъекции (Н)	
JNB OE	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 4 ч высокий уровень	Горизонтальная	0	21	0	50	0	40	0	35	
JNB OE	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 4 ч высокий уровень	Горизонтальная					0	35	0	48	
JNB1 0	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 4 ч высокий уровень	Горизонтальная	0	22	0	41	0	33	3	52	
JNB1 0	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 4 ч высокий уровень	Горизонтальная					0	31	0	28	
<b>Средн. значение</b>	<b>JNB 10</b>	<b>Наконечником вверх</b>	<b>Горизонтальная</b>	<b>Воздушная 4 ч высокий уровень</b>	<b>Горизонтальная</b>	<b>0</b>	<b>22</b>	<b>0</b>	<b>46</b>	<b>0</b>	<b>35</b>	<b>1</b>	<b>41</b>
JNB OE	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 4 ч высокий уровень	Наконечником вниз	0	26	0	30	0	30	0	34	
JNB OE	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 4 ч высокий уровень	Наконечником вниз					0	33	0	34	
JNB1 0	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 4 ч высокий уровень	Наконечником вниз	0	24	0	23	0	33	0	32	
JNB1 0	Наконечником вверх	Горизонтальная	Воздушная 4 ч высокий уровень	Наконечником вниз					0	32	0	33	
<b>Средн. значение</b>	<b>JNB 10</b>	<b>Наконечником вверх</b>	<b>Горизонтальная</b>	<b>Воздушная 4 ч высокий уровень</b>	<b>Наконечником вниз</b>	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>27</b>	<b>0</b>	<b>32</b>	<b>0</b>	<b>33</b>
<b>Средн. значение</b>		<b>Наконечником вверх</b>	<b>Горизонтальная</b>	<b>Воздушная 4 ч высокий уровень</b>	<b>Гор. / наконечником вниз</b>	<b>0</b>	<b>23</b>	<b>0</b>	<b>36</b>	<b>0</b>	<b>33</b>	<b>0</b>	<b>37</b>
JEB5 F	Наконечником вниз	Наконечником вниз	Воздушная 4 ч высокий уровень	Горизонтальная	1	47	4	52	1	48	0	46	
JEB5 F	Наконечником вниз	Наконечником вниз	Воздушная 4 ч высокий уровень	Горизонтальная					2	50	0	49	
JEB5	Наконечником	Наконечником	Воздушная	Горизонтальная	1	45	2	52	0	43	0	40	

	<i>F</i>	<i>ом вниз</i>	<i>м вниз</i>	<i>ая 4 ч высокий уровень</i>	<i>альная</i>								
	<i>JEB5 F</i>	<i>Наконечник ом вниз</i>	<i>Наконечнико м вниз</i>	<i>Воздушн ая 4 ч высокий уровень</i>	<i>Горизонт альная</i>					0	43	1	57
<b>Средн. значен ие</b>	<b>JEB5 F</b>	<b>Наконечник ом вниз</b>	<b>Наконечнико м вниз</b>	<b>Воздушн ая 4 ч высокий уровень</b>	<b>Горизонт альная</b>	<b>1</b>	<b>46</b>	<b>2</b>	<b>52</b>	<b>1</b>	<b>46</b>	<b>0</b>	<b>48</b>
	<i>JEB5 F</i>	<i>Наконечник ом вниз</i>	<i>Наконечнико м вниз</i>	<i>Воздушн ая 4 ч высокий уровень</i>	<i>Наконечн иком вниз</i>	2	45	5	56	2	51	3	50
	<i>JEB5 F</i>	<i>Наконечник ом вниз</i>	<i>Наконечнико м вниз</i>	<i>Воздушн ая 4 ч высокий уровень</i>	<i>Наконечн иком вниз</i>					3	49	4	54
	<i>JEB5 F</i>	<i>Наконечник ом вниз</i>	<i>Наконечнико м вниз</i>	<i>Воздушн ая 4 ч высокий уровень</i>	<i>Наконечн иком вниз</i>	1	55	4	50	2	53	7	55
	<i>JEB5 F</i>	<i>Наконечник ом вниз</i>	<i>Наконечнико м вниз</i>	<i>Воздушн ая 4 ч высокий уровень</i>	<i>Наконечн иком вниз</i>					3	56	5	53
<b>Средн. значен ие</b>	<b>JEB5 F</b>	<b>Наконечни ком вниз</b>	<b>Наконечник ом вниз</b>	<b>Воздуш ная 4 ч высоки й уровень</b>	<b>Наконеч ником вниз</b>	<b>1</b>	<b>50</b>	<b>5</b>	<b>53</b>	<b>3</b>	<b>52</b>	<b>5</b>	<b>53</b>
<b>Средн. значен ие</b>		<b>Наконечни ком вниз</b>	<b>Наконечник ом вниз</b>	<b>Воздуш ная 4 ч высоки й уровень</b>	<b>Гор. / наконеч ником вниз</b>	<b>1</b>	<b>48</b>	<b>3</b>	<b>53</b>	<b>2</b>	<b>49</b>	<b>3</b>	<b>51</b>
<b>Пре- мущест во</b>						<b>100%</b>	<b>52%</b>	<b>100%</b>	<b>31%</b>	<b>100%</b>	<b>32%</b>	<b>85%</b>	<b>27%</b>

Таблица 11

**Эксперимент 3. Преимущество изменения ориентации между хранением до транспортировки и транспортировкой**

Партия	Начальная ориентация хранения	Ориентация 1 при транспортировке	Тип 1 транспортировки	Ориентация 2 при транспортировке	Тип 1 транспортировки	Положение при хранении	Результаты после 5 с быстрого встряхивания					
							1 день		3 недели		2 месяца	
							Остаток (мм)	Усиление инъекции (Н)	Остаток (мм)	Усиление инъекции (Н)	Остаток (мм)	Усиление инъекции (Н)
JNB 53	Горизонтальная	Горизонтальная	Воздушная, 2 ч средний уровень	Горизонтальная	Автомобильная 4 ч высокий	Горизонтальная	5	55	6	57	4	51
JNB 53	Горизонтальная	Горизонтальная	Воздушная, 2 ч средний уровень	Горизонтальная	Автомобильная 4 ч высокий	Горизонтальная			4	66	6	56
JNB 53	Горизонтальная	Горизонтальная	Воздушная, 2 ч средний уровень	Горизонтальная	Автомобильная 4 ч высокий	Горизонтальная	5	55	5	62	5	54
JNB 53	Наконецком вниз	Горизонтальная	Воздушная, 2 ч средний уровень	Горизонтальная	Автомобильная 4 ч высокий	Горизонтальная	2	42	0	36	4	54
JNB 53	Наконецком вниз	Горизонтальная	Воздушная, 2 ч средний уровень	Горизонтальная	Автомобильная 4 ч высокий	Горизонтальная			0	37	0	47
JNB 53	Наконецком вниз	Горизонтальная	Воздушная, 2 ч средний уровень	Горизонтальная	Автомобильная 4 ч высокий	Горизонтальная	2	42	0	37	2	51
Преимущество							60%	24%	100%	41%	60%	6%

[00136] Эти данные продемонстрировали, что шприцы, которые перевозили в ориентации, отличной от ориентации во время хранения до транспортировки, ресуспендировались легче, чем шприцы, которые содержали во время транспортировки в ориентации, не отличающейся от ориентации при хранении до транспортировки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения шизофрении, включающий введение пациенту, страдающему шизофренией, инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, причем шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом во время транспортировки шприц содержали в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки.
2. Способ лечения по п. 1, в котором ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке является наконечником вверх или по существу горизонтальной.
3. Способ лечения по п. 1 или 2, в котором ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке является по существу горизонтальной.
4. Способ лечения по любому из пп. 1–3, в котором суспензия содержит около 273, 410, 546 или 819 мг палиперидона пальмитата.
5. Способ лечения по любому из пп. 1–4, в котором суспензия содержит около 1092 или 1560 мг палиперидона пальмитата.
6. Способ улучшения ресуспендируемости инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением внутри шприца, включающий содержание шприца во время транспортировки в требуемой ориентации, отличной от его ориентации во время хранения до транспортировки.
7. Способ по п. 6, в котором содержание шприца в требуемой ориентации при транспортировке включает загрузку шприца в транспортировочный автомобиль в требуемой ориентации и/или отслеживание шприца во время транспортировки для подтверждения поддержания требуемой ориентации.
8. Способ по п. 6 или п. 7, дополнительно включающий размещение шприца внутри контейнера, имеющего внешнюю поверхность, на которой указаны инструкции по содержанию контейнера во время транспортировки в ориентации, которая соответствует требуемой ориентации шприца.

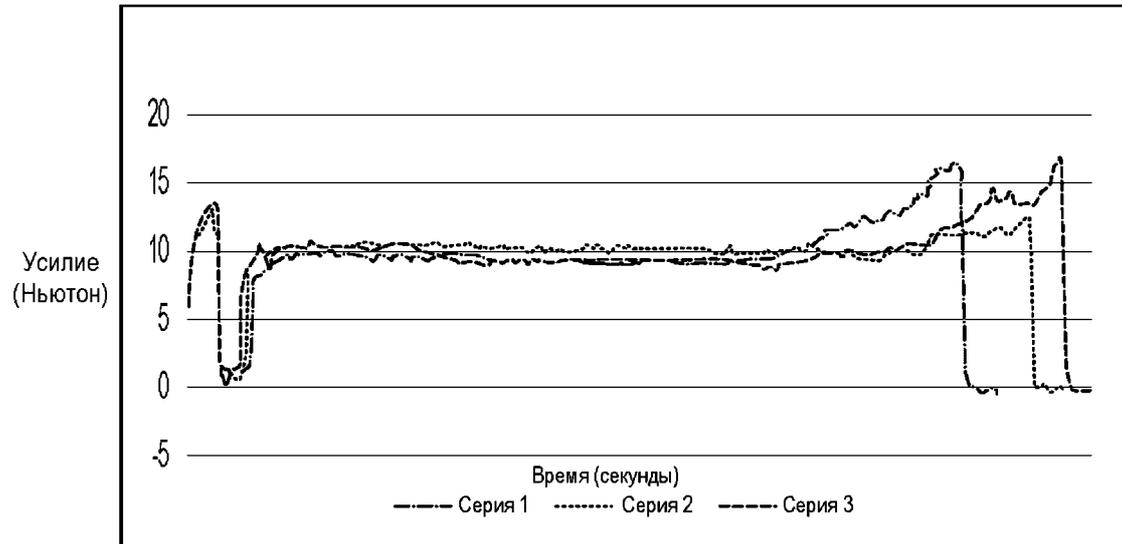
9. Способ по любому из пп. 6–8, дополнительно включающий размещение шприца внутри контейнера, имеющего внешнюю поверхность, которая имеет маркировки, указывающие ориентацию контейнера, которая соответствует поддержанию требуемой ориентации.
10. Способ по любому из пп. 6–9, дополнительно включающий, после транспортировки шприца, содержание шприца в месте хранения в по существу горизонтальной ориентации.
11. Способ по любому из пп. 6–10, в котором шприц перевозят воздушным, наземным, морским или железнодорожным транспортом.
12. Способ по любому из пп. 6–11, в котором после транспортировки шприц содержит после введения не более около 1,5 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.
13. Способ по любому из пп. 6–12, в котором после транспортировки шприц содержит после введения не более около 1 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.
14. Способ по любому из пп. 6–13, в котором шприц имеет емкость 1 мл, 2,25 мл, 2,8 мл или 3 мл и содержит иглу 22 калибра, которая имеет длину 1 или 1,5 дюйма.
15. Способ по любому из пп. 6–13, в котором шприц имеет емкость 5 мл и содержит иглу 20 калибра, которая имеет длину 1,5 дюйма.
16. Способ по любому из пп. 6–15, в котором суспензия содержит около 273, 410, 546 или 819 мг палиперидона пальмитата.
17. Способ по любому из пп. 6–15, в котором суспензия содержит около 1092 или 1560 мг палиперидона пальмитата.
18. Способ по любому из пп. 6–17, дополнительно включающий введение пациенту суспензии из шприца.

19. Способ по любому из пп. 6–18, в котором требуемая ориентация при транспортировке является по существу горизонтальной, наконечником вверх или наконечником вниз.
20. Способ по любому из пп. 6–19, в котором требуемая ориентация при транспортировке отличается от ориентации шприца во время хранения до транспортировки на величину от около 45 градусов до около 135 градусов.
21. Способ по любому из пп. 6–20, в котором ориентация при хранении до транспортировки является наконечником вниз, а ориентация при транспортировке является наконечником вверх или по существу горизонтальной.
22. Способ по любому из пп. 6–21, в котором ориентация при хранении до транспортировки является наконечником вниз, а ориентация при транспортировке является по существу горизонтальной.
23. Способ уменьшения усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающий содержание шприца в требуемой ориентации во время транспортировки, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки.
24. Способ по п. 23, в котором усилие, необходимое для инъекции из шприца, на величину от около 20% до около 50% меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который содержали в ориентации во время его транспортировки, которая по существу совпадает с ориентацией шприца во время хранения до транспортировки.
25. Способ по п. 23 или п. 24, в котором усилие, необходимое для инъекции из шприца, на величину около 10–25 Ньютон меньше усилия, необходимого для инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, который не содержали в требуемой ориентации во время его транспортировки.
26. Способ по любому из пп. 23–25, в котором усилие, необходимое для инъекции из шприца, составляет около 10–25 Ньютон.

27. Способ по любому из пп. 23–26, дополнительно включающий оценку усилия, необходимого для выполнения инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца.
28. Способ снижения вероятности неполной инъекции инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца, включающий содержание шприца в требуемой ориентации во время транспортировки, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки.
29. Способ по п. 28, дополнительно включающий оценку того, полностью ли выполнена инъекция инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением из шприца.
30. Группа шприцев, которые соответственно содержат инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением, причем каждый из шприцев хранили до транспортировки и перевозили в место назначения, и при этом каждый из шприцев содержали во время транспортировки шприца в требуемой ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки.
31. Группа по п. 30, содержащая по меньшей мере 100 отдельных шприцев.
32. Фармацевтический продукт, содержащий инъекционную суспензию палиперидона пальмитата с замедленным высвобождением в шприце, для введения пациенту, страдающему шизофренией, причем шприц подвергали хранению до транспортировки и перевозили, и при этом шприц во время транспортировки содержали в ориентации, отличной от ориентации шприца во время хранения до транспортировки.
33. Фармацевтический продукт по п. 32, причем шприц размещали в контейнере, имеющем внешнюю поверхность, которая имеет инструкции по содержанию контейнера во время транспортировки в ориентации, которая соответствует требуемой ориентации шприца.
34. Фармацевтический продукт по п. 32 или п. 33, причем шприц размещали в контейнере, имеющем внешнюю поверхность, которая имеет маркировки, указывающие ориентацию контейнера, которая соответствует поддержанию требуемой ориентации шприца.

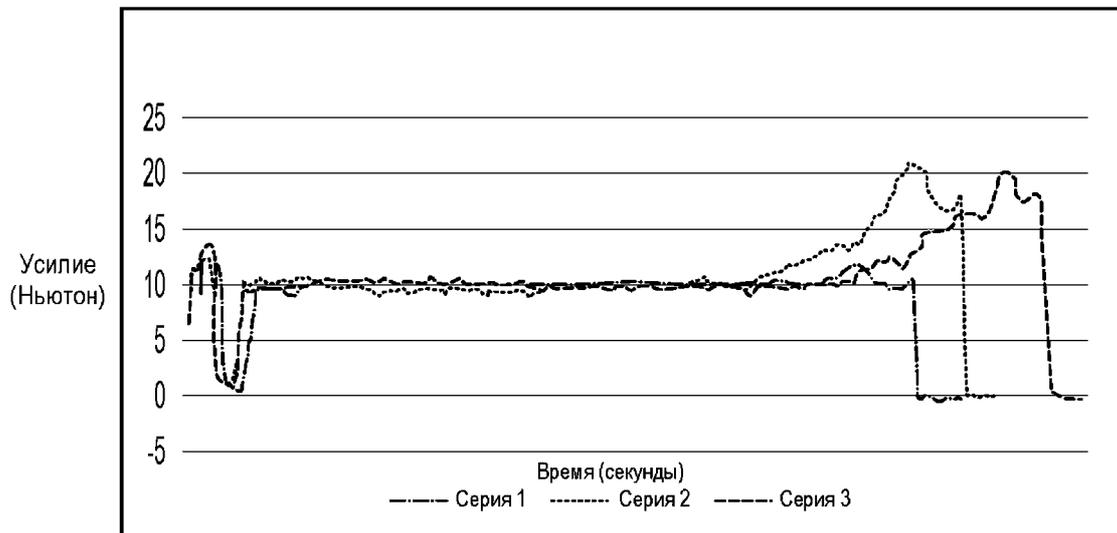
35. Фармацевтический продукт по любому из пп. 32–34, причем после транспортировки шприц содержит после инъекции суспензии не более около 1,5 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.
36. Фармацевтический продукт по любому из пп. 32–34, причем после транспортировки шприц содержит после инъекции суспензии не более около 1 мм остатка, представляющего собой нересуспендированный палиперидона пальмитат.
37. Фармацевтический продукт по любому из пп. 32–36, причем суспензия содержит около 273, 410, 546 или 819 мг палиперидона пальмитата.
38. Фармацевтический продукт по любому из пп. 32–36, причем суспензия содержит около 1092 или 1560 мг палиперидона пальмитата.
39. Фармацевтический продукт по любому из пп. 32–38, причем ориентация при транспортировке отличается от ориентации шприца во время хранения до транспортировки на величину от около 45 градусов до около 135 градусов.
40. Фармацевтический продукт по любому из пп. 32–38, причем ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке является наконечником вверх или по существу горизонтальной.
41. Фармацевтический продукт по любому из пп. 32–38, причем ориентация при хранении до транспортировки была наконечником вниз, а ориентация при транспортировке является по существу горизонтальной.
42. Фармацевтический продукт по любому из пп. 32–38, причем ориентация шприца при хранении до транспортировки была наконечником вниз.

Наконечником вниз



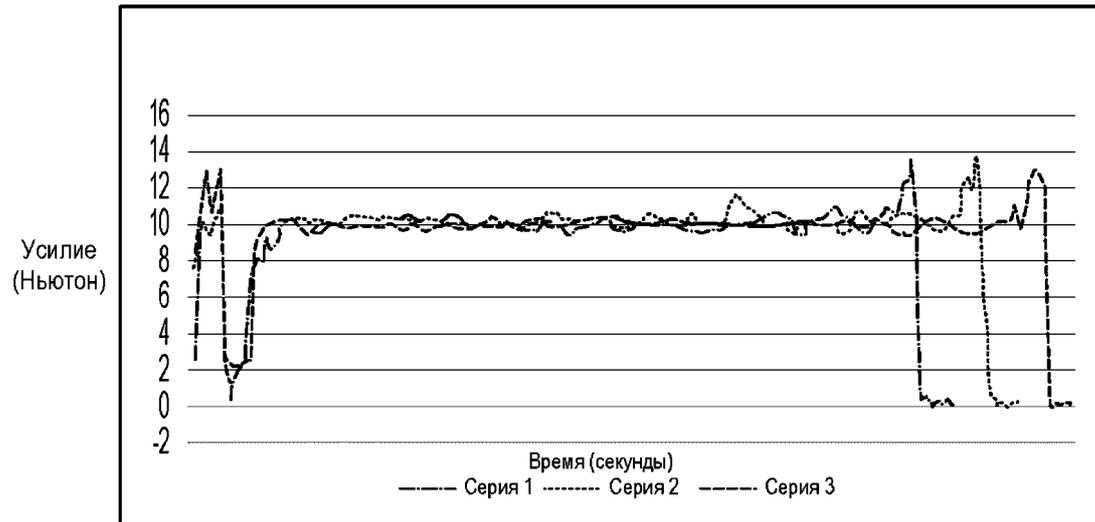
ФИГ. 1А

Наконечником вверх



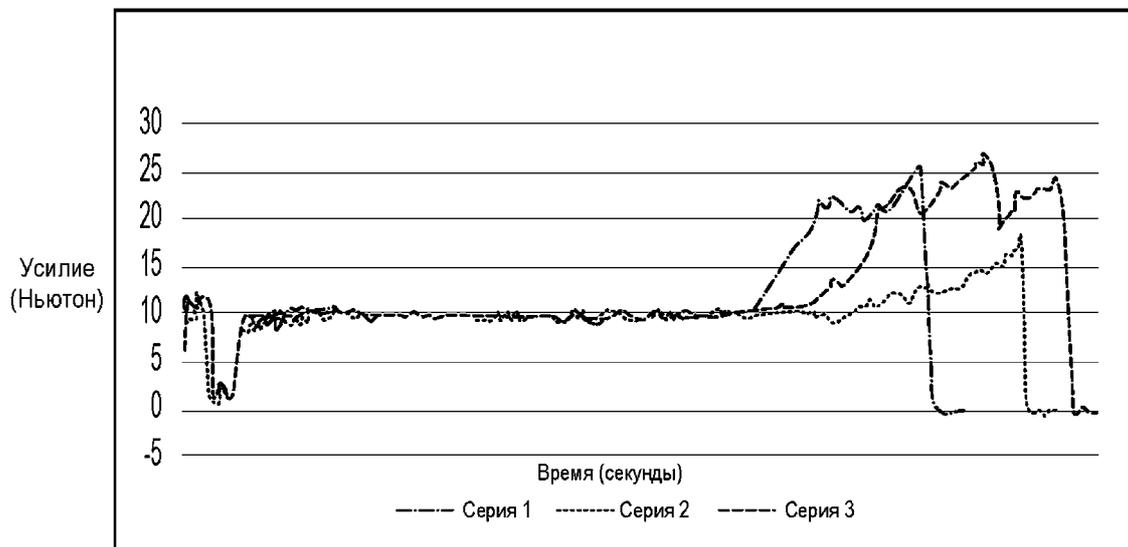
ФИГ. 1Б

Горизонтально



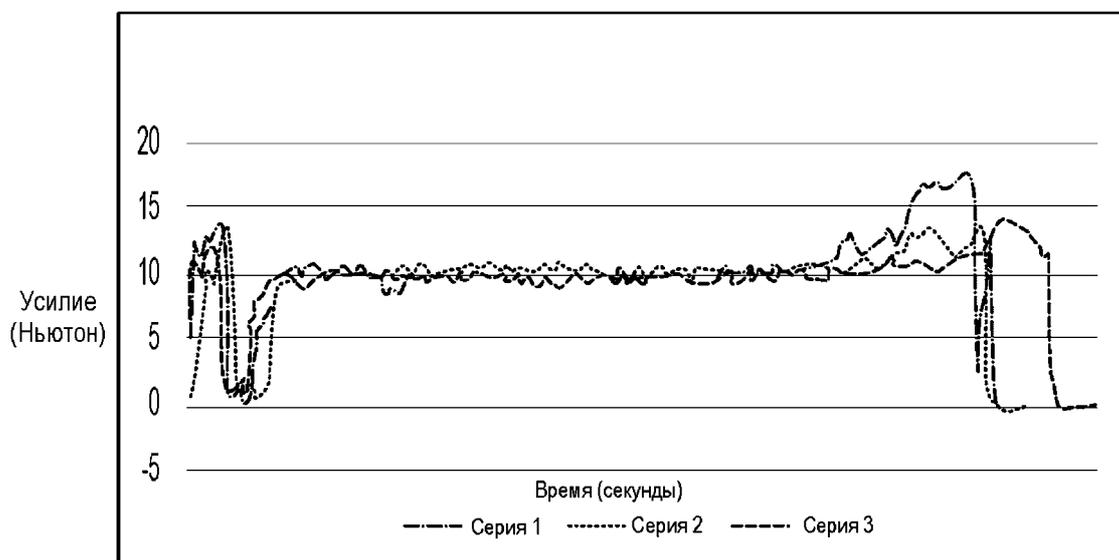
ФИГ. 1В

Наконечником вниз



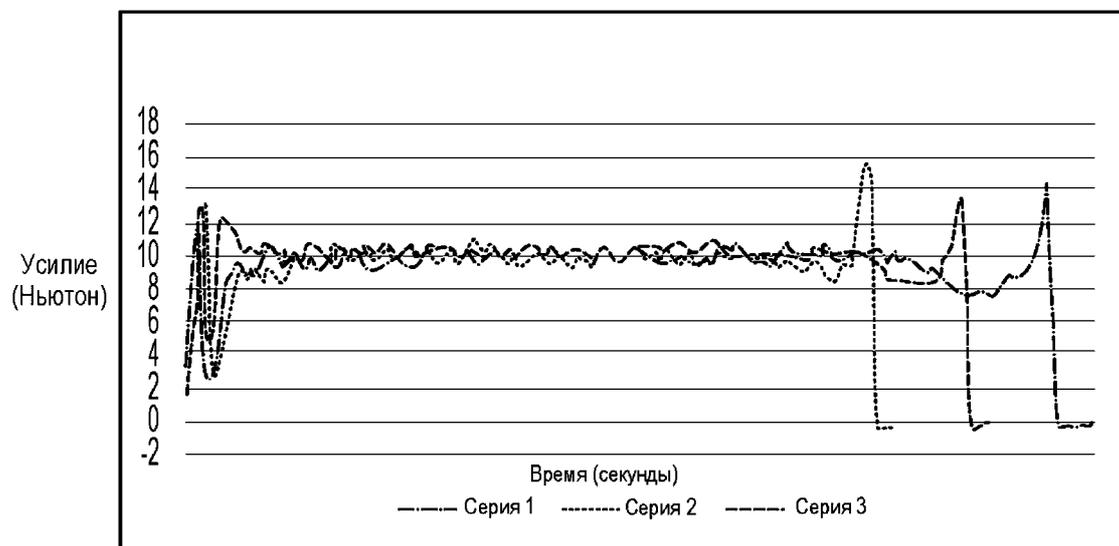
ФИГ. 1Г

Наконечником вверх



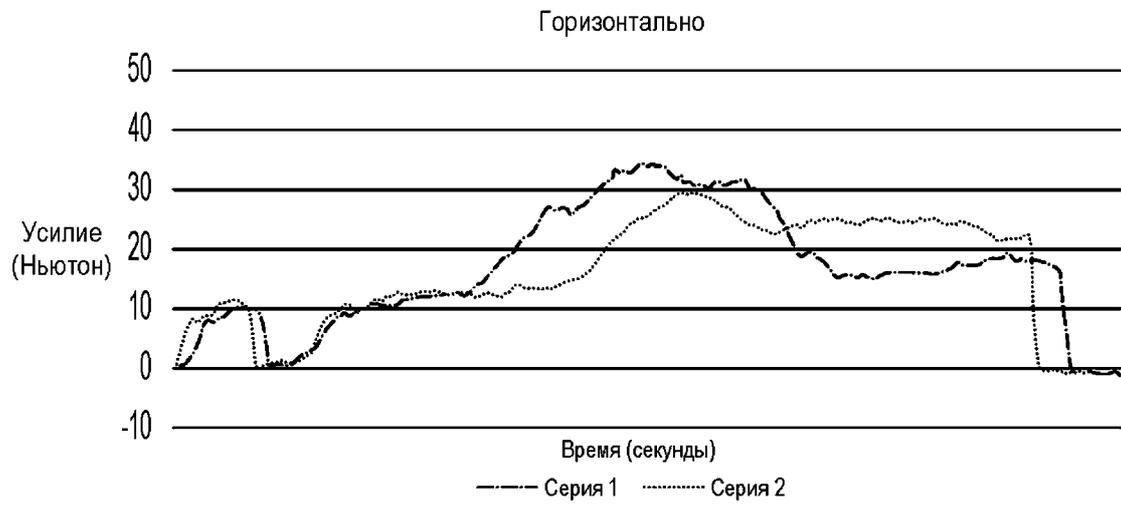
ФИГ. 1Д

Горизонтально

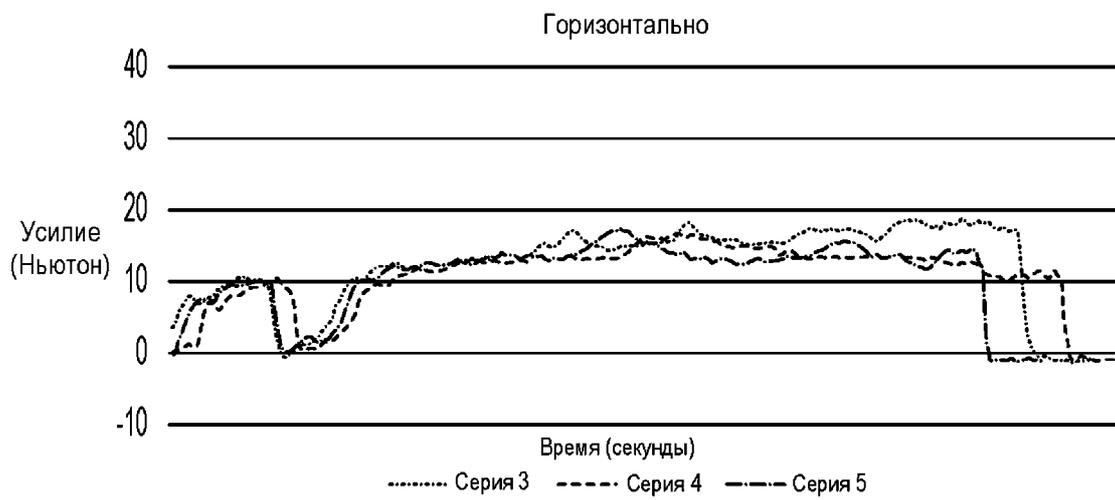


ФИГ. 1Е





ФИГ. 2В



ФИГ. 2Г