

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391605 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.19

(22) Дата подачи заявки
2021.05.07

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(54) СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ СОСТАВОВ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ПАЛИПЕРИДОНА

(31) 63/119,405

(32) 2020.11.30

(33) US

(86) PCT/EP2021/062147

(87) WO 2022/111859 2022.06.02

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Гопал Шрихари, Венкатасубраманиан
Раджа (US), Т'Йоллин Хейбрехт (BE)

(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) В настоящем изобретении предложен способ лечения пациентов инъекционными составами палиперидона пальмитата пролонгированного действия.

A1

202391605

202391605

A1

СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ СОСТАВОВ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ПАЛИПЕРИДОНА

5

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 63/119,405, поданной 30 ноября 2020 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

10

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения психиатрического пациента, нуждающегося в лечении инъекционными составами палиперидона пальмитата длительного действия.

15

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 позитивных симптомов шизофрении, но менее эффективны при лечении негативных симптомов или нарушения когнитивных функций, сопровождающих это заболевание. Атипичные антипсихотики или лекарственные средства второго поколения, типичными

20 примерами которых служат рисперидон и оланзапин, были разработаны в 90-х, и обычно проявляют эффективность в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении.

25

[0004] Палиперидона пальмитат представляет собой сложный эфир пальмитиновой кислоты палиперидона (9-гидроксирисперидона), моноаминергический антагонист, проявляющий антагонизм по отношению к дофамину D₂ и серотонину (5-гидрокситриптамину 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 для перорального применения с осмотически

30

контролируемым высвобождением (OROS), выпускаемый в форме таблеток, распространяется в Соединенных Штатах (США) для лечения шизофрении и поддержания терапевтического эффекта.

[0005] Палиперидона пальмитат был разработан в виде инъекционной водной

наносuspензии длительного действия для внутримышечного (в. м.) введения, предназначенной для лечения шизофрении и других родственных заболеваний, которые обычно лечат антипсихотическими лекарственными средствами. Из-за крайне низкой растворимости в воде сложные эфиры палиперидона, такие как палиперидона пальмитат, медленно растворяются после внутримышечного введения, пока не подвергнутся гидролизу с образованием палиперидона, после чего поступают в большой круг кровообращения.

[0006] У многих пациентов с психическими заболеваниями стабильность симптомов достигается с помощью доступных пероральных антипсихотических лекарственных средств; тем не менее, по оценкам, до 75% пациентов имеют трудности с соблюдением

режима ежедневного перорального лечения, т. е., у них возникают проблемы с соблюдением предписанного режима терапии. Проблемы с соблюдением предписанного режима часто приводят к ухудшению симптомов, недостаточно эффективному ответу на терапию, частым рецидивам и повторным госпитализациям, а также к неспособности получить положительный результат от реабилитационного лечения и психосоциальной терапии. Ежемесячные однократные инъекции палиперидона пальмитата были разработаны в целях достижения стабильных концентраций палиперидона в плазме крови пациентов, что может в значительной степени улучшить следование предписанному режиму дозировки. Палиперидона пальмитат, приготовленный в виде водной наносuspензии, описан в патентах США №№ 6 077 843 и 6 555 544, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки. Кроме того, схемы применения палиперидона пальмитата для лечения пациентов описаны в патентах США №№ 9 439 906 и 10 143 693, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

[0007] Палиперидона пальмитат представляет собой атипичное антипсихотическое лекарственное средство, которое вводят внутримышечной инъекцией. Первоначальный состав палиперидона пальмитата представлял собой вводимое один раз в месяц антипсихотическое лекарственное средство, и он был одобрен для лечения шизофрении у взрослых во многих странах. Кратковременный и долгосрочный профиль эффективности и переносимости вводимого раз в месяц палиперидона пальмитата

продемонстрирован в клинических исследованиях, охватывающих более 3800 пациентов. Продолжение лечения путем ежемесячного введения палиперидона пальмитата пациентам, изначально ответившим на его применение по поводу острого ухудшения симптомов, приводило к приблизительно 4-кратному снижению риска рецидивов по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу приема плацебо. Разработанный позднее состав трехмесячного действия обеспечивает по существу более продолжительный интервал между введениями: инъекции делают один раз каждые три месяца. Такой увеличенный интервал между введениями создает меньше возможностей для несоблюдения предписанного режима терапии, чем при использовании известных ранее инъекционных составов длительного действия, что снижает риск рецидивов вследствие субтерапевтической концентрации препарата в плазме крови и сопутствующие негативные последствия у пациентов с шизофренией.

[0008] В настоящее время палиперидон доступен для терапевтического применения в 3 составах: пероральный состав с замедленным высвобождением (таблетки INVEGA® с замедленным высвобождением [ER], также называемые таблетками INVEGA® с пролонгированным высвобождением [PR]) и два инъекционных состава длительного действия (LAI) (одномесечная инъекция палиперидона пальмитата [INVEGA SUSTENNA® или XEPLION®] и трехмесячная инъекция палиперидона пальмитата [INVEGA TRINZA® или TREVICTA®]). Как раскрыто в данном документе, для удобства и дальнейшего упрощения соблюдения предписанного режима, разработан другой продукт, содержащий палиперидона пальмитат, предназначенный для введения один раз каждые шесть месяцев (шестимесечная инъекция палиперидона пальмитата).

[0009] Пациенты, которые не принимают свои лекарственные средства регулярно, могут страдать от многих последствий, особенно от рецидивов шизофрении. Для пероральных антипсихотических средств пропуски в приеме лекарственного препарата даже на один день могут удваивать риск повторной госпитализации. Это обычно приводит к ухудшению сопутствующих психических расстройств, потере работы, прекращению образования и нарушению отношений в семье. Биологические последствия включают потерю синаптической пластичности нейронов, особенно в лобных долях. Функционально рецидив шизофрении был связан с прунингом на уровне синаптических нейронных связей. В целом, рентгенологически это можно определить по повсеместному уменьшению количества серого вещества мозга с сопутствующим увеличением мозговых желудочков. Эти изменения видны при сканировании головного мозга с помощью КТ/МРТ. При каждом последующем рецидиве обычно наблюдаются

дополнительные прогрессирующие изменения в головном мозге. В настоящее время не существует метода устранения шизофрении, а единственным проверенным способом лечения заболевания является длительное введение антипсихотических лекарственных препаратов совместно с социальной и поведенческой психотерапией. Самым мощным прогностическим показателем рецидива шизофрении является соблюдение предписанного режима приема антипсихотических препаратов.

[0010] Продукт, содержащий палиперидона пальмитат, предназначенный для введения один раз через каждые шесть месяцев, сопряжен с серьезной проблемой запоминания пациентом необходимости явиться для лечения точно через шесть месяцев. Это дополнительно усложняется тем фактом, что продолжительность месяца варьируется в диапазоне 28–31 дней. Поскольку инъекция делается не самостоятельно, а медицинским работником, важно, чтобы пациенты имели возможность гибко планировать время своего визита в клинику для получения инъекции. Большинство других антипсихотических схем (перорально и LAI) обычно предусматривают введение препарата с месячным циклом, и пациенты должны возвращаться в клинику, чтобы получить либо повторный рецепт на прописанное лекарство, либо инъекцию. Шестимесячный интервал между введениями препарата представляет собой уникальную проблему для обеспечения комплаентности.

[0011] Пациенты также иногда пропускают прием дозы лекарственного препарата. Следовательно, необходимо реинициировать схему введения для пациентов, пропустивших прием очередной дозы лекарственного средства в назначенное время.

[0012] Кроме того, широко распространенным явлением при лечении пациентов, нуждающихся в антипсихотическом лекарственном препарате, является увеличение веса. Во время длительного лечения антипсихотическими лекарственными средствами у пациентов с шизофренией или шизоаффективным или любым другим психическим расстройством, увеличиваются ожирение и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, и обычно они отрицательно влияют на долгосрочную тяжесть заболевания и даже смертность пациентов. Пациенты с тяжелыми психическими расстройствами также сталкиваются с социально-психологической дискриминацией и снижением качества жизни из-за побочных эффектов лечения, таких как увеличение веса, особенно у молодых пациентов на ранних стадиях их заболевания.

Предотвращение или стабилизация набора веса может помочь этим пациентам сохранить свою социальную жизнь, уменьшить дискриминацию и повысить качество жизни. Любая возможность снижения веса тела или стабилизации текущего веса будет

благоприятной для пациентов, получающих рисперидон или палиперидон, которые нуждаются в долгосрочной защите от симптомов.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 **[0013]** В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложены способы введения палиперидона пальмитата нуждающемуся в этом пациенту, которому ввели первую дозу инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, включающие введение второй дозы инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с пролонгированным
10 высвобождением в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента до двух недель ранее или через три недели после истечения шести месяцев после введения первой дозы без интервенционной дозы палиперидона пальмитата между первой дозой и второй дозой.

[0014] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены
15 реинициирующие схемы введения для пациентов, пропустивших прием очередной дозы лекарственного средства, причем схема зависит от времени, прошедшего от приема пациентом последней дозы. Например, в настоящем изобретении предложены способы введения палиперидона пальмитата пациенту, нуждающемуся в этом, которому была введена первая доза первой инъекционной суспензии (первая
20 суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, включающие введение в дельтовидную мышцу пациента реинициирующей ударной дозы второй инъекционной суспензии (вторая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением в момент времени, наступивший более чем через шесть месяцев и три недели после введения первой дозы первой суспензии, но менее
25 чем через восемь месяцев после введения указанной первой дозы первой суспензии; и введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента поддерживающей дозы первой суспензии в момент времени, наступающий примерно через один месяц (± 7 дней) после введения реинициирующей ударной дозы второй суспензии.

[0015] Другие реинициирующие схемы включают введение палиперидона пальмитата
30 пациенту, нуждающемуся в этом, которому была введена первая доза первой инъекционной суспензии (первая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, причем такое введение включает введение в дельтовидную мышцу пациента первой реинициирующей ударной дозы второй суспензии палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением (вторая

суспензия), содержащей 156 мг палиперидона пальмитата, в момент времени, наступающий через от восьми месяцев до включительно одиннадцати месяцев после введения первой дозы первой суспензии; введение в дельтовидную мышцу пациента второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии, содержащей 156 мг палиперидона пальмитата, примерно через 8 дней (± 4 дня) после введения первой реиницирующей ударной дозы второй суспензии; и введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента поддерживающей дозы первой суспензии, содержащей от около 1092 мг до около 1560 мг палиперидона пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии.

[0016] Другие реиницирующие схемы включают введение палиперидона пальмитата пациенту, нуждающемуся в этом, которому была введена первая доза первой инъекционной суспензии (первая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, причем такое введение включает (1) введение в дельтовидную мышцу пациента первой реиницирующей ударной дозы второй инъекционной суспензии (вторая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, содержащей 234 мг палиперидона пальмитата, в момент времени, наступающий более чем через одиннадцать месяцев после введения первой дозы первой суспензии; (2) введение в дельтовидную мышцу пациента второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии, содержащей 156 мг палиперидона пальмитата, примерно через 8 дней (± 4 дня) после введения первой реиницирующей ударной дозы второй суспензии; (3) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента первой реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии, содержащей от 39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения второй реиницирующей ударной дозы; (4) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента второй реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии, содержащей от около 39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения первой реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии; (5) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента третьей реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии, содержащей от около 39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения второй реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии; и (6) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента поддерживающей дозы первой

суспензии, содержащей от около 1092 мг до около 1560 мг палиперидона пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения третьей реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии. Дополнительные реиницирующие поддерживающие дозы можно вводить до введения поддерживающей дозы первой суспензии (например, четвертую реиницирующую поддерживающую дозу, пятую реиницирующую поддерживающую дозу и т. д.). В определенных вариантах осуществления реиницирующие поддерживающие дозы палиперидона пальмитата составляют от около 156 до около 234 мг.

[0017] В настоящем изобретении также предложены способы стабилизации или снижения веса тела пациента, который получал лечение инъекционной суспензией с пролонгированным высвобождением палиперидона пальмитата либо с месячными интервалами (PP1M), либо с трехмесячными интервалами (PP3M), включающие введение последней дозы PP1M или PP3M с последующим введением начальной дозы инъекционной суспензии с пролонгированным высвобождением палиперидона пальмитата, имеющей шестимесячный интервал между введениями препарата (PP6M).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0018] На ФИГ. 1 представлена блок-схема двойного слепого, рандомизированного исследования палиперидона пальмитата в параллельных группах с активным контролем, с шестимесячным интервалом между введениями препарата.

[0019] На ФИГ. 2 представлен график Каплана-Мейера времени до рецидива в течение двойной слепой фазы до включительно 12 месяцев.

[0020] На ФИГ. 3 изображена форест-диаграмма оценочной доли (95% ДИ) субъектов, у которых не возник рецидив по состоянию на 12 месяц.

[0021] На ФИГ. 4 показаны профили зависимости медианной концентрации палиперидона в плазме от времени после введения PP3M (350 мг-экв. или 525 мг-экв.) и PP6M (700 мг-экв. или 1000 мг-экв.) в двойном слепом исследовании.

[0022] На ФИГ. 5 показано сравнение ФК концентрации в плазме и клинической эффективности (медианное время до рецидива) по составам палиперидона.

[0023] На ФИГ. 6 показаны варианты моделирования пропущенных доз, когда с момента последней инъекции 1000 мг-экв. PP6M в стабильном состоянии прошло от > 6 месяцев и 3 недель до 8 месяцев (7 месяцев и 7,5 месяца после последней дозы PP6M).

[0024] На ФИГ. 7 показаны варианты моделирования пропущенных доз, когда с момента последней инъекции 1000 мг-экв. РР6М прошло от 8 месяцев до включительно 11 месяцев (8, 10 и 11 месяцев после последней дозы РР6М).

[0025] На ФИГ. 8 показаны варианты моделирования пропущенных доз, когда с момента последней инъекции 1000 мг РР6М прошло > 11 месяцев (12, 15 и 18 месяцев после последней дозы РР6М).

[0026] На ФИГ. 9 показаны гистограммы, демонстрирующие среднее изменение веса и аномальное изменение веса относительно исходного уровня в двойном слепом исследовании для пациентов, получавших лечение РР6М.

[0027] На ФИГ. 10 показана гистограмма, демонстрирующая среднее изменение веса пациентов из различных весовых категорий (нормальный, избыточный вес и ожирение), получавших лечение РР6М.

[0028] На ФИГ. 11 показана гистограмма, демонстрирующая среднее изменение веса пациентов из различных возрастных групп, получавших лечение РР6М.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0029] Раскрытый объект изобретения можно будет легче понять при обращении к приведенному ниже подробному описанию 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 данном документе, и что используемая в данном документе терминология предназначена для описания конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленных изобретений.

[0030] Когда значение указано как приблизительное с использованием описания «около» или «по существу», следует понимать, что конкретное значение формирует вариант осуществления. Как правило, использование термина «около» или «по существу» указывает на приближенные значения, которые могут меняться в зависимости от желаемых свойств, которые ожидают получить посредством раскрытого объекта изобретения, и их следует интерпретировать в определенном контексте, в котором их используют, на основании их назначения.

[0031] Следует понимать, что определенные элементы изобретения, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте разных вариантов осуществления, могут также использовать в комбинации в одном варианте осуществления. То есть за

исключением очевидно несовместимого или исключенного каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любыми другими вариантами осуществления, и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. С другой стороны, различные элементы изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также быть представлены отдельно или в любой подкомбинации.

[0032] 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».

[0033] Используемый в данном документе термин «PP1M» относится к инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением или другого типа составу, содержащему палиперидона пальмитат в количестве, подходящем для примерно месячного интервала между введениями препарата. Имеющиеся в продаже примеры включают INVEGA SUSTENNA® или XEPLION®. См. также патент США № 9 439 906, включенный в данный документ посредством ссылки.

[0034] Используемый в данном документе термин «PP3M» относится к суспензии с пролонгированным высвобождением палиперидона пальмитата или состава другого типа, содержащего палиперидона пальмитат в количестве, подходящем для примерно трехмесячного интервала между введениями препарата. Доступный в продаже пример включает INVEGA TRINZA® или TREVICTA®. См. также патент США № 10,143,693, включенный в данный документ посредством ссылки.

[0035] Используемый в данном документе термин «PP6M» относится к суспензии с пролонгированным высвобождением палиперидона пальмитата или состава другого типа, содержащего палиперидона пальмитат в количестве, подходящем для примерно шестимесячного интервала между введениями препарата.

[0036] Палиперидон эффективен при лечении психозов и применяется для лечения шизофрении и шизоаффективных расстройств. Соответственно, РР6М подходит для лечения психотических расстройств, включая, без ограничений, шизофрению и/или шизоаффективное расстройство или биполярное расстройство.

5 **[0037]** Обычно РР6М вводят пациентам, которые получали надлежащее лечение препаратом РР1М (например, INVEGA SUSTENNA®) в течение нескольких месяцев и, в определенных вариантах осуществления, в течение по меньшей мере четырех месяцев получали дозы РР1М, содержащие около 156 мг или около 234 мг палиперидона пальмитата. Кроме того, предпочтительно, чтобы последние две дозы РР1М имели
10 одинаковую дозировку до начала введения РР6М. Альтернативно, РР6М вводят пациентам, которые получали надлежащее лечение препаратом РР3М (например, INVEGA TRINZA®) в течение по меньшей мере одного трехмесячного цикла, с дозами РР3М, содержащими около 546 мг или около 819 мг палиперидона пальмитата.

[0038] Обычно для обеспечения устойчивой терапевтической концентрации
15 палиперидона в течение шестимесячного интервала между введениями препарата количество палиперидона пальмитата в дозе РР6М должно находиться в диапазоне от около 1000 мг до около 1600 мг. Предпочтительно, в дозе РР6М находится около 1092 мг или около 1560 мг палиперидона пальмитата. Лекарственный продукт гидролизуетсЯ до активного остатка, палиперидона, с обеспечением дозировок около
20 700 мг-экв. или 1000 мг-экв. палиперидона соответственно.

[0039] РР6М предпочтительно предоставляют в уже заполненном шприце (циклический олефиновый сополимер), заполненном либо 700 мг-экв. (3,5 мл), либо 1000 мг-экв. (5,0 мл) палиперидона (в виде 1092 мг или 1560 мг палиперидона пальмитата соответственно) с ограничителем хода поршня, штоком поршня и
25 винтовым колпачком (бромбутиловый каучук), ограничителем хода поршня и иглой, предпочтительно, тонкостенной иглой 20 калибра (G), 1½-дюймовой безопасной иглой.

[0040] РР6М предназначен для внутримышечного применения. Введение любыми другими способами не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность и не допускать случайной инъекции в кровеносный сосуд. Дозы предпочтительно вводят одной
30 инъекцией; например, разделенные инъекции могут изменить профиль высвобождения. В других случаях, предпочтительно вводить инъекции медленно, глубоко в мышцу пациента, в частности, дельтовидную или ягодичную мышцу. Обычно РР6М вводят в ягодичную мышцу, с учетом объема инъекции.

Внутримышечное введение

[0041] Как правило, независимо от веса пациента, PP6M вводят внутримышечно с использованием тонкостенного шприца, например, 20 калибра (G), с 1½-дюймовой иглой, в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу. Когда введение производят в дельтовидную мышцу, палиперидона пальмитат обычно вводят в центр дельтовидной мышцы, предпочтительно чередование между двумя дельтовидными мышцами на одну инъекцию (т. е., в следующем запланированном интервале между введениями препарата используется противоположная дельтовидная мышца). Для PP6M предпочтительным является внутримышечное введение в ягодичную мышцу.

Например, PP6M можно вводить в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы. Также предпочтительно, чтобы инъекции в ягодицу чередовались между двумя ягодичными мышцами на одну инъекцию (т. е., в следующем запланированном интервале между введениями препарата используется противоположная ягодичная мышца).

Неполное введение

[0042] PP6M обычно представляет собой высококонцентрированный продукт. Поэтому важно обеспечить полное суспендирование/ресуспендирование продукта перед введением. Во избежание неполного введения, шприц встряхивают и/или обеспечивают механическое перемешивание для достижения однородного диспергирования суспензии. Например, шприц предпочтительно резко встряхивают с колпачком шприца, направленным вверх, в течение по меньшей мере 15 секунд. Можно сделать короткий перерыв, а затем снова встряхивать шприц в течение еще 15 секунд. Затем инъекцию предпочтительно выполняют немедленно или в течение 5 минут после последнего встряхивания, для обеспечения ресуспендирования и во избежание закупорки иглы во время инъекции.

[0043] Из-за особенностей медленного высвобождения, продукт PP6M не предназначен для применения для пациентов, которые резко переходят с пероральной терапии на антипсихотическую терапию LAI. Скорее, PP6M предназначен для применения для пациентов, которые к моменту начала лечения PP6M получали надлежащее лечение либо препаратом PP1M, либо препаратом PP3M. Определение надлежащего лечения, как правило, оставляют на усмотрение назначенного клинициста. Как правило, введение PP6M начинают: А) через один месяц после надлежащего лечения PP1M (например, INVEGA SUSTENNA®) в течение по меньшей мере четырех месяцев; или

В) через три месяца после того, как было установлено, что лечение PP3M (например, INVEGA TRINZA®) является адекватным. PP6M можно вводить через один месяц (± 7 дней) после последней инъекции PP1M или через три месяца (± 14 дней) после последней инъекции PP3M.

- 5 **[0044]** После начальной инъекции PP6M этот препарат следует вводить каждые шесть месяцев. При необходимости, корректировку дозы можно производить каждые шесть месяцев с шагом в диапазоне от 1092 мг до 1560 мг палиперидона пальмитата, в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности у пациента. Как правило, дозировку доводят до около 1092 мг или до около 1560 мг палиперидона
- 10 пальмитата. Из-за пролонгированного действия PP6M ответ пациента на скорректированную дозу может не быть очевидным в течение нескольких месяцев.

Временные рамки введения

- [0045]** Как отмечено в данном документе, несоблюдение пациентом предписанного
- 15 режима является основной проблемой в лечении психиатрических пациентов, в особенности пациентов с шизофренией, которые часто неожиданно прекращают прием лекарственного препарата, не консультируясь со своим лечащим врачом или лицом, осуществляющим уход. Несоблюдения пациентом предписанного режима было идентифицировано как самый сильный прогностический показатель рецидива,
- 20 который, как правило, приводит к ухудшению сопутствующих психических расстройств, потере работы, прекращению образования и нарушению отношений в семье. Для пероральных антипсихотических средств пропуски в приеме лекарственного препарата даже на один день могут удваивать риск повторной госпитализации. Для решения этой проблемы, обеспечения своевременного вмешательства и
- 25 предотвращения рецидива и госпитализации пациентов, не соблюдающих режим, были разработаны антипсихотические инъекционные препараты пролонгированного действия (LAI).

- [0046]** Однако трудности, обычно возникающие в клинической практике, связаны с тем, что субъекты должны вернуться в клинику в определенный день после введения
- 30 предшествующей поддерживающей инъекции антипсихотического LAI. Наличие временных рамок введения, в которых можно вводить инъекции, обеспечит большую гибкость для врачей, назначающих лечение, пациентов и лиц, осуществляющих уход. Это временные рамки часто будут устанавливаться медицинским специалистом и/или задаваться регулирующим органом.

[0047] Ранее временные рамки введения для РР1М устанавливали как ± 1 неделя относительно целевой даты инъекции (запланированная дата инъекции на основе интервала между введениями). Для РР3М эти рамки расширили до ± 2 недели относительно целевой даты инъекции. В настоящее время для РР6М можно

использовать временные рамки введения продолжительностью до включительно на 2 недели раньше и до включительно на 3 недели позже целевой даты инъекции, что обеспечивает дополнительную гибкость введения.

[0048] Исторически сложилось, что рекомендации по введению были направлены на поддержание концентрации палиперидона в плазме крови выше порога 7,5 нг/мл. Это пороговое значение было связано с уровнем занятости центрального дофаминового рецептора 2 типа (D2) 60%, при этом считается, что для удовлетворительного антипсихотического ответа необходима занятость рецептора в диапазоне 60–80%. Как показано в разделе примеров (см. пример 7), было проведено моделирование для оценки взаимосвязи между медианным временем до рецидива и точкой, в которой медианная концентрация палиперидона составляет 7,5 нг/мл. Наблюдалась явная задержка, продолжающаяся от нескольких недель до нескольких месяцев, между моментом времени, когда медианная концентрация палиперидона в плазме снижалась до 7,5 нг/мл, и медианным временем до рецидива, т. е. временем, когда половина субъектов имела рецидив, тогда как другая половина субъектов либо имела рецидив позже, либо не вовсе не имела рецидива в ходе исследования. Таким образом, оказалось, что продолжительность терапевтического эффекта больше, чем ожидалось на основе порогового значения 7,5 нг/мл, и временные рамки защиты от рецидивов могут быть дополнительно расширены в положительном направлении.

[0049] В одном варианте осуществления используются временные рамки введения от до включительно 2 недель раньше и до включительно 3 недель позже целевой даты инъекции для РР6М (т. е., запланированного через шесть месяцев момента времени). Соответственно, в настоящем изобретении предложены способы введения палиперидона пальмитата нуждающемуся в этом пациенту, которому была введена первая доза инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, включающие введение второй дозы инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента, предпочтительно в ягодичную мышцу, до двух недель ранее или через три недели после истечения шести месяцев после введения первой дозы, без интервенционной дозы палиперидона пальмитата между первой дозой

и второй дозой. Следует понимать, что первая доза и вторая доза являются дозами в пределах последовательности описанных способов, но не обязательно относятся к самой первой (начальной) или второй дозе, введенной пациенту.

[0050] Если не указано иное, в данном документе термин «месяц» относится к месяцу по григорианскому календарю, продолжительность которого может варьироваться от 28 дней (например, февраль) до 31 дня (например, октябрь) и может составлять 28, 29, 30 или 31 день). Шестимесячная временная точка отражает шесть последовательных календарных месяцев. Как указано в данном документе, определенные испытания, отраженные в примерах, включая моделирование, были основаны на использовании продолжительности месяца 30 дней. «Неделя» относится к семи дням.

[0051] В некоторых вариантах осуществления могут рассматриваться другие временные рамки введения. Например, временные рамки введения могут составлять до включительно одной недели раньше и до включительно двух недель после или до включительно одной недели раньше и до включительно трех недель после, или до включительно двух недель раньше и до включительно двух недель после целевой даты инъекции РР6М. В других вариантах осуществления вторую дозу вводят в течение периода до включительно четырех недель или до включительно пяти недель после истечения шести месяцев после введения первой дозы, что составляет часть временных рамок введения. Можно использовать любую комбинацию этих периодов времени до и после момента истечения шести месяцев после введения первой дозы. В определенных вариантах осуществления временные рамки введения применяют для пациентов, у которых достигнута концентрация палиперидона в плазме, обеспечивающая стабильное состояние.

[0052] Первая доза и вторая доза, независимо, составляют от около 1000 мг до около 1600 мг палиперидона пальмитата. В частности, первая доза и вторая доза независимо составляют около 1092 мг или около 1560 мг палиперидона пальмитата. В других вариантах осуществления каждая из первой дозы и второй дозы составляет около 1092 мг палиперидона пальмитата. В другом варианте осуществления каждая из первой дозы и второй дозы составляет около 1560 мг палиперидона пальмитата.

[0053] Обычно концентрация палиперидона в плазме у пациента составляет от около 5 до около 50 нг/мл на момент введения второй дозы или от около 10 до около 40 нг/мл на момент второй дозы. Например, когда первая доза составляет 1092 мг палиперидона пальмитата, концентрация палиперидона в плазме у пациента составляет от около 5 до около 30 нг/мл или от около 10 до около 25 нг/мл на момент введения второй дозы.

Когда первая доза составляет 1560 мг палиперидона пальмитата, концентрация палиперидона в плазме у пациента составляет от около 9 до около 40 нг/мл или от около 20 до около 30 нг/мл на момент введения второй дозы. В этом контексте «на момент введения второй дозы» относится к уровням концентрации, существующим непосредственно перед введением второй дозы, как правило, они представляют собой значения C_{trough} (остаточная концентрация препарата в плазме крови).

[0054] В других аспектах концентрация палиперидона в плазме у пациента достигает пика от около 10 до около 150 нг/мл после введения второй дозы или от около 35 нг/мл до около 125 нг/мл после введения второй дозы. Например, когда первая доза составляет 1092 мг палиперидона пальмитата, концентрация палиперидона у пациента достигает пика от около 10 до около 125 нг/мл или от около 50 до около 90 нг/мл после введения второй дозы. Когда первая доза составляет 1560 мг палиперидона пальмитата, концентрация палиперидона в плазме у пациента достигает пика от около 35 до около 145 нг/мл или от около 70 до около 110 нг/мл после введения второй дозы.

[0055] В некоторых вариантах осуществления РРЗМ и РР6М могут иметь одинаковый состав. В таком варианте осуществления фармакокинетические свойства РР6М будут сходными с РРЗМ, но ожидается, что в этом случае РР6М будет иметь более высокие пики и более низкие остаточные значения, с учетом более высокого количества лекарственного средства и более продолжительного интервала между введениями. Как показано в примере 6, абсолютные концентрации лекарственного средства в плазме крови были ниже для РР6М в его целевом интервале по сравнению с РРЗМ в его целевом интервале. Учитывая, что для РРЗМ были установлены временные рамки введения ± 2 недели относительно целевой даты инъекции, расширение временных рамок введения в положительном направлении для состава, которое приводит к более низким концентрациям лекарственного средства в плазме в конечной точке целевого интервала, не было предложено. Но, как отражено в данном документе, было обнаружено, что терапевтический эффект более продолжителен, чем эффект, ожидаемый на основе фармакокинетических данных, что позволяет дальше расширять временные рамки введения в положительном направлении.

Пропущенные дозы

[0056] Пациенты, которые получают антипсихотические LAI, регулярно возвращаются к своему поставщику медицинских услуг для получения инъекций своего лекарственного препарата. Время их введения обычно тщательно предписано. Как

отмечено в данном документе, для любого данного антипсихотического средства рекомендуется использовать оптимальный цикл введения вместе с временными рамками введения ($\pm$), в которых пациенты могут получать свой лекарственный препарат без каких-либо нежелательных побочных эффектов или потери

5 эффективности. По настоящему изобретению, после начальной дозы РР6М этот препарат следует вводить через каждые шесть месяцев. Следует избегать пропуска доз РР6М, хотя инъекции, введенные в предписанных временных рамках, не будут считаться пропущенной дозой. При необходимости, корректировку дозы можно производить каждые шесть месяцев с шагом в диапазоне от 1092 мг до 1560 мг, в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности у пациента.

10 **[0057]** Однако несмотря на это, пациенты с шизофренией часто перестают соблюдать режим лечения на каком-то этапе на протяжении своей болезни. Таким образом, на основе фармакокинетического моделирования популяции предложены рекомендации на случай пропущенных доз РР6М за пределами временных рамок введения.

15 **[0058]** В настоящем изобретении предложен механизм, посредством которого пациенты могут возобновить лечение РР6М в случае полного или частичного несоблюдения режима. Поскольку дозировка РР6М зависит от исходной стабилизации на РР1М/РР3М, она должна снижать необходимость в том, чтобы начинать лечение de novo. Кроме того, поскольку было обнаружено, что терапевтический эффект более продолжителен, чем эффект, ожидавшийся исходя из фармакокинетических данных, у пациентов, получивших по меньшей мере одну инъекцию РР6М, можно ожидать более продолжительного отсутствия рецидива. Это обеспечивает положительное влияние РР6М на предупреждение рецидива даже в ситуациях, когда режим не соблюдался.

20 **[0059]** В настоящем изобретении предложены реинициирующие схемы применения препарата для пациентов, пропустивших прием очередной дозы лекарственного средства, т. е., вышедших за пределы предписанных временных рамок введения, и схема зависит от времени, прошедшего после получения пациентом последней дозы. В некоторых вариантах осуществления период пропуска дозы составляет более шести месяцев и трех недель, но менее семи-девяти месяцев, например менее восьми месяцев после последней инъекции.

30 **[0060]** Например, в той мере, в которой временные рамки введения составляют до включительно 2 недель ранее и до включительно 3 недель позднее целевой даты инъекции, в настоящем изобретении предложен способ введения палиперидона пальмитата пациенту, нуждающемуся в этом, которому была введена первая доза

первой инъекционной суспензии (первой суспензии) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, включающий введение в дельтовидную мышцу пациента реиницирующей ударной дозы второй инъекционной суспензии (вторая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением в момент времени, наступивший более чем через шесть месяцев и три недели после введения первой дозы первой суспензии, но менее чем через семь-девять месяцев, например, менее чем через восемь месяцев после введения указанной первой дозы первой суспензии; и введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента поддерживающей дозы первой суспензии в момент времени, наступающий примерно через один месяц (± 7 дней) после введения реиницирующей ударной дозы второй суспензии. В одном варианте осуществления реиницирующая ударная доза второй суспензии и поддерживающая доза первой суспензии выбраны на основе первой дозы первой суспензии, как показано ниже в таблице 1, причем введение первой суспензии предпочтительно осуществлять в ягодичную мышцу пациента:

Таблица 1

Первая доза первой суспензии	Реиницирующая ударная доза второй суспензии	Поддерживающая доза первой суспензии
1092 мг	156 мг	1092 мг
1560 мг	234 мг	1560 мг

[0061] В той мере, в которой предписаны другие временные рамки введения, может быть реализована такая же реиницирующая схема введения, как упомянутая выше, но скорректированная на основании внешнего параметра временных рамок введения.

Например, если временные рамки введения составляли от до включительно 1 недели ранее и до включительно 2 недель позднее целевой даты инъекции, реиницирующая ударная доза второй суспензии должна быть введена в момент времени, наступающий более чем через шесть месяцев и две недели после введения первой дозы первой суспензии, но менее чем через семь-девять месяцев, например менее чем через восемь месяцев после введения указанной первой дозы первой суспензии.

[0062] Другие реиницирующие схемы основаны на пропуске дозы, составляющем от семи до девяти месяцев и до включительно от десяти до четырнадцати месяцев после последней инъекции. Например, в данном изобретении предложено введение

палиперидона пальмитата пациенту, нуждающемуся в этом, которому была введена

первая доза первой инъекционной суспензии (первая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, включая введение в дельтовидную мышцу пациента первой реиницирующей ударной дозы второй инъекционной суспензии (вторая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, содержащей 156 мг палиперидона пальмитата, в момент времени, наступающий через от семи до девяти месяцев, например, через от восьми месяцев до включительно от десяти до четырнадцати месяцев, например, через до включительно одиннадцать месяцев после введения первой дозы первой суспензии; введение в дельтовидную мышцу пациента второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии, содержащей 156 мг палиперидона пальмитата, примерно через 8 дней (± 4 дня) после введения первой реиницирующей ударной дозы второй суспензии; и введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента поддерживающей дозы первой суспензии, содержащей от около 1092 мг до около 1560 мг палиперидона пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии. В одном варианте осуществления первая доза первой суспензии составляет около 1092 мг палиперидона пальмитата, и поддерживающая доза первой суспензии составляет около 1092 мг палиперидона пальмитата. В другом варианте осуществления первая доза первой суспензии составляет около 1560 мг палиперидона пальмитата, и поддерживающая доза первой суспензии составляет около 1560 мг палиперидона пальмитата. В предпочтительных вариантах осуществления введение первой суспензии производят в ягодичную мышцу пациента.

[0063] Другие реиницирующие схемы основаны на пропуске дозы, составляющем более чем от десяти до четырнадцати месяцев после последней инъекции. Например, в изобретении предложено введение палиперидона пальмитата пациенту, нуждающемуся в этом, которому была введена первая доза первой инъекционной суспензии (первая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, причем такое введение включает (1) введение в дельтовидную мышцу пациента первой реиницирующей ударной дозы второй инъекционной суспензии (вторая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, содержащей 234 мг палиперидона пальмитата, в момент времени, наступающий более чем через от десяти до четырнадцати месяцев, например, более чем через одиннадцать месяцев после введения первой дозы первой суспензии; (2) введение в дельтовидную мышцу пациента второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии, содержащей 156 мг

палиперидона пальмитата, примерно через 8 дней (± 4 дня) после введения первой реинициирующей ударной дозы второй суспензии; (3) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента первой реинициирующей поддерживающей дозы второй суспензии, содержащей от 39 мг до около 234 мг палиперидона

5 пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения второй реинициирующей ударной дозы; (4) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента второй реинициирующей поддерживающей дозы второй суспензии, содержащей от около 39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения первой реинициирующей поддерживающей дозы
10 второй суспензии; (5) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента третьей реинициирующей поддерживающей дозы второй суспензии, содержащей от около 39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения второй реинициирующей поддерживающей дозы второй суспензии; и (6) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу
15 пациента поддерживающей дозы первой суспензии, содержащей от около 1092 мг до около 1560 мг палиперидона пальмитата, примерно через один месяц (± 7 дней) после введения третьей реинициирующей поддерживающей дозы второй суспензии.

Предпочтительно первую суспензию вводят в ягодичную мышцу. В одном варианте осуществления первая доза первой суспензии составляет около 1092 мг палиперидона
20 пальмитата, и поддерживающая доза первой суспензии составляет около 1092 мг палиперидона пальмитата. В другом варианте осуществления первая доза первой суспензии составляет около 1560 мг палиперидона пальмитата, и поддерживающая доза первой суспензии составляет около 1560 мг палиперидона пальмитата. В других вариантах осуществления вторая и третья реинициирующие поддерживающие дозы
25 второй суспензии являются одинаковыми. Дополнительные реинициирующие поддерживающие дозы можно вводить через одномесечные (± 7 дней) интервалы до введения поддерживающей дозы первой суспензии (например, четвертой реинициирующей поддерживающей дозы, пятой реинициирующей поддерживающей дозы и т. д.). В определенных вариантах осуществления повторные поддерживающие
30 дозы палиперидона пальмитата составляют от около 156 до около 234 мг.

Применительно к любой из реинициирующих схем, после поддерживающей дозы первой суспензии первую суспензию обычно вводят через шестимесечные интервалы, как указано в данном документе.

[0064] В конкретных вариантах осуществления первая суспензия представляет собой РР6М, а вторая суспензия представляет собой РР1М. Типичные реиницирующие схемы на основе РР1М и РР6М дополнительно описаны в примере 8. Цель реиницирующей схемы состоит в достижении быстрого возврата к концентрациям палиперидона в плазме крови, которые были до пропущенной дозы, без создания избытка, связанного с применяемой схемой реинициации. Следует понимать, что способы не предусматривают введения интервенционных доз палиперидона пальмитата между перечисленными дозами, которые используются для схем применения с пропусками, описанных в данном документе, например, между первой дозой и реиницирующей ударной дозой.

[0065] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой наблюдаемый эффект более продолжительного воздействия терапии палиперидона пальмитатом на стабилизацию или уменьшение веса в популяции пациентов, у которых большинство видов лечения вызывает увеличение веса. В частности, было обнаружено, что переход пациентов, которые получали надлежащее лечение препаратами РР1М или РР3М, на РР6М может уменьшать, останавливать или потенциально частично снижать вызванный палиперидоном прирост веса при сохранении хорошей фармакологической эффективности и сохранении способности к предупреждению рецидива.

[0066] В результате, настоящее изобретение удовлетворяет существующую медицинскую потребность у пациентов с избыточным весом, получавших лечение рисперидоном или палиперидоном, которые нуждаются в долгосрочной защите от симптомов и, следовательно, в антипсихотической терапии, но для которых непрерывное увеличение веса является неприемлемым. Увеличение веса во время длительного лечения создает метаболические эффекты, которые повышают факторы риска более высокой степени тяжести заболевания и смертности (например, из-за сердечно-сосудистых заболеваний). Кроме того, увеличение веса может влиять на подвижность и функциональность пациентов и значительно снижать качество жизни. Состав РР6М и схема, раскрытые в данном документе, дают возможность проводить лечение, не влияющее на вес пациентов, или приводящее к его снижению при одновременном обеспечении такой же эффективности по сравнению с другими составами палиперидона или палиперидона пальмитата (например, РР1М или РР3М).

[0067] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложены способы стабилизации или снижения веса тела пациента, который получал лечение инъекционной суспензией палиперидона пальмитата с пролонгированным

высвобождением либо с месячными интервалами (PP1M), либо с трехмесячными интервалами (PP3M), включающие введение последней дозы PP1M или PP3M с последующим введением начальной дозы инъекционной суспензии палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением, имеющей шестимесячный интервал между введениями препарата (PP6M). В определенных вариантах осуществления пациент получал лечение PP1M в течение по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев или по меньшей мере шести месяцев. В других вариантах осуществления пациент получал лечение PP3M в течение по меньшей мере одного 3-месячного интервала, по меньшей мере двух 3 месячных интервалов или по меньшей мере трех 3 месячных интервалов.

[0068] В вариантах осуществления, в которых пациент получал лечение PP1M, начальную дозу PP6M вводят примерно через один месяц (± 7 дней) после введения последней дозы PP1M. Как правило, когда последняя доза PP1M составляет около 156 мг палиперидона пальмитата, начальная доза PP6M составляет около 1092 мг палиперидона пальмитата. В других вариантах осуществления, когда последняя доза PP1M составляет около 234 мг палиперидона пальмитата, начальная доза PP6M составляет около 1560 мг палиперидона пальмитата.

[0069] В вариантах осуществления, в которых пациент получал лечение PP3M, начальную дозу PP6M вводят примерно через три месяца (± 14 дней) после введения последней дозы PP1M. Как правило, когда последняя доза PP3M составляет около 546 мг палиперидона пальмитата, начальная доза PP6M составляет около 1092 мг палиперидона пальмитата. В других вариантах осуществления, когда последняя доза PP3M составляет около 819 мг палиперидона пальмитата, начальная доза PP6M составляет около 1560 мг палиперидона пальмитата.

[0070] После введения начальной дозы PP6M, этот препарат вводят с шестимесячными интервалами, как указано в данном документе.

[0071] Дополнительный анализ данных показал конкретную пользу для пациентов с избыточным весом (индекс массы тела (ИМТ) от около 25 и менее чем около 30) и более молодых пациентов (от около 18 до около 25 лет).

[0072] В определенных вариантах осуществления в момент введения последней дозы PP1M или PP3M пациент имеет индекс массы тела (ИМТ) от около 25 до менее чем около 30.

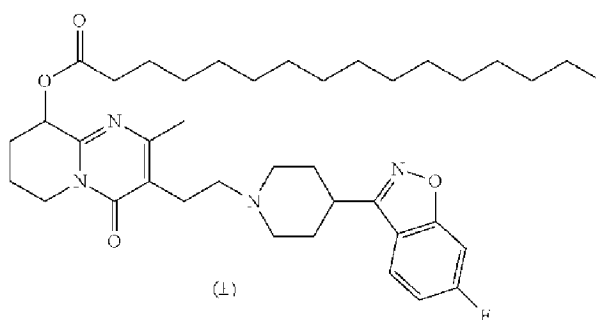
[0073] В других вариантах осуществления в момент введения последней дозы PP1M или PP3M возраст пациента составляет от около 18 лет до около 25 лет.

[0074] Как правило, стабилизация веса относится к изменению ИМТ от около -1 до около +1, или от около -0,5 до около +0,5, начиная от момента перехода на РР6М (от момента введения начальной дозы РР6М). Предпочтительно изменение ИМТ составляет около нуля. Что касается снижения веса тела, то снижением веса можно считать отрицательное изменение веса от момента перехода на РР6М. Такая стабилизация или снижение веса может происходить в течение около двенадцати месяцев от момента перехода на РР6М.

[0075] В других аспектах вес тела пациента оценивают или определяют на момент введения последней дозы РР1М или РР3М, на момент введения начальной дозы РР6М, в последующие моменты времени после перехода на РР6М или используют комбинации этих временных точек.

Составы палиперидона пальмитата

[0076] Сложные эфиры палиперидона являются психотическими агентами, которые относятся к химическому классу производных бензизоксазола, содержащих рацемическую смесь (+)- и (-)-палиперидона, которые описаны в патенте США № 5 254 556 (включен в данный документ посредством ссылки). Химическое название палиперидона пальмитата: (±)-3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-с]пиримидин-9-ил гексадеканат. Структурная формула:



[0077] 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 данный документ посредством ссылки. Инъекционные составы можно создавать на основе водных носителей.

[0078] Как описано в патенте США № 9 439 906, включенном в данный документ посредством ссылки, одномесячный водный состав представляет собой суспензию наночастиц, в которой наночастицы имеют средний размер менее чем от около 2000 нм

до около 100 нм. Предпочтительно наночастицы могут иметь средний размер частиц (d50) от около 1600 нм до около 400 нм или от около 1400 нм до около 900 нм. d90 составляет менее чем около 5000 нм или менее чем около 4400 нм. d10 составляет от около 300 нм до около 600 нм. В данном документе принято, что d10 означает, что часть частиц с диаметром меньше этого значения составляет 10%; d50 означает, что часть частиц с диаметром меньше этого значения составляет 50%; D90 означает, что часть частиц с диаметром меньше этого значения составляет 90%; при измерении с помощью известных в данной области традиционных методов, таких как проточное фракционирование в силовом поле с осаждением, фотонно-корреляционная спектроскопия или дисковое центрифугирование.

[0079] В определенных вариантах осуществления трехмесячный (PP3M) состав имеет средние размеры частиц от менее чем около 20 мкм до около 1 мкм. В других вариантах осуществления частицы имеют средний размер (d50) 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. D90 составляет около 50 мкм; от около 10 мкм до около 30 мкм; от около 10 мкм до около 20 мкм. d10 составляет от около 1 мкм до около 10 мкм или от около 1 мкм до около 5 мкм.

[0080] В определенных вариантах осуществления шестимесячный (PP6M) состав имеет средние размеры частиц менее чем от около 30 мкм до около 1 мкм; или от около 20 мкм до около 1 мкм. В других вариантах осуществления частицы имеют средний размер (d50) 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. d90 составляет 60 мкм; или около 50 мкм; от около 10 мкм до около 30 мкм; от около 10 мкм до около 20 мкм. d10 составляет от около 1 мкм до около 15 мкм; от около 1 мкм до около 10 мкм; от около 1 мкм до около 5 мкм.

[0081] Подходящие водные составы наночастиц описаны в патенте США № 6 555 544, включенном в данный документ посредством 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.

[0082] Считается, что полезные модификаторы поверхности составов палиперидона пальмитата включают те, которые физически присоединяются к поверхности активного агента, но химически не связываются с ней. Приемлемые модификаторы поверхности

предпочтительно 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

5 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

10 макрогола, такие как цетомакрогол 1000, производные полиоксиэтиленового касторового масла, полиоксиэтиленовые эфиры сорбитана и жирной кислоты, например имеющиеся в продаже TWEENS™, полиэтиленгликоли, стеараты полиэтиленоксида, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу,

15 гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, аморфную целлюлозу, алюминат кремния и магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт (ПВС), полоксамеры, тилоксапол и поливинилпирролидон (ПВП). Большинство подобных эксципиентов подробно описано в публикации Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной совместно

20 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.

[0083] Наиболее предпочтительные модификаторы поверхности включают

25 поливинилпирролидон; тилоксапол; полоксамеры, такие как PLURONIC™ F68, F108 и F127, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, поставляемые компанией BASF; полксамины, такие как TETRONIC™ 908 (T908) который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, образующийся в результате последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к

30 этилендиамину, поставляемый компанией BASF; декстран; лецитин; аэрозоль ОТ™ (AOT), который представляет собой диоктиловый сложный эфир сульфосукцината натрия, поставляемый компанией Cytec Industries; DUPONOL™ P, который представляет собой лаурилсульфат натрия, поставляемый компанией DuPont; TRITON™ X-200, который представляет собой алкиларилполиэфир-сульфонат,

поставляемый компанией Rohm and Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 и 80, которые представляют собой полиоксиэтиленовые эфиры сорбитана и жирных кислот, поставляемые компанией ICI Speciality Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 и 80, которые представляют собой сложные эфиры сорбитана и жирных кислот; ARLACEL™ 20, 40, 60 и 80, которые представляют собой сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, поставляемые компанией Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 и 934, которые представляют собой полиэтиленгликоли, поставляемые компанией Union Carbide; CRODESTA™ F110, который представляет собой смесь стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, поставляемый компанией Croda Inc.; CRODESTA™ SL-40, который 10 поставляет компания Croda, Inc.; гексилдецилтриметиламмония хлорид (СТАС); бычий сывороточный альбумин и SA90HCO, представляющий собой $C_{18}H_{17}-CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$. Особенно подходящие модификаторы поверхности включают тилоксапол и полоксамер, предпочтительно Pluronic™ F108 и Pluronic™ F68.

15 **[0084]** Pluronic™ F108 соответствует полоксамеру 338 и представляет собой блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, по существу соответствующий формуле $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$, в которой средние значения x , y и z равны 128, 54 и 128 соответственно. Другими коммерческими наименованиями полоксамера 338 являются Hodag NONIONIC™ 1108-F, поставляемый Hodag, и 20 SYNPERONIC™ PE/F108, поставляемый ICI Americas.

[0085] Оптимальное соотношение количества палиперидона пальмитата и модификатора поверхности зависит от разнообразных параметров. Оптимальное количество модификатора поверхности может зависеть, например, от конкретного выбранного модификатора поверхности, критической концентрации мицелл 25 модификатора поверхности, если он образует мицеллы, площади поверхности антипсихотического агента и т. д. Конкретный модификатор поверхности предпочтительно присутствует в количестве от около 0,1 до около 1 мг на квадратный метр площади поверхности палиперидона пальмитата. В случае палиперидона пальмитата (9-гидроксириперидона пальмитата), предпочтительным является 30 применение в качестве модификатора поверхности PLURONIC™ F108, при этом предпочтительным является соотношение количеств (масс./масс.) обоих ингредиентов около 6:1.

[0086] Частицы по настоящему изобретению могут быть получены способом, включающим этапы диспергирования палиперидона пальмитата в жидкой

дисперсионной среде и использования механических средств в присутствии измельчающей среды для уменьшения размера частиц антипсихотического агента для получения эффективного среднего размера частиц. Размер частиц можно уменьшить в присутствии модификатора поверхности. Альтернативно частицы могут вступать в контакт с модификатором поверхности после измельчения.

[0087] Общая процедура получения частиц, описанных в данном документе, включает (a) получение палиперидона пальмитата; (b) добавление палиперидона пальмитата к жидкой среде с образованием премикса; и (c) обработку предварительной смеси механическими средствами в присутствии измельчающей среды для уменьшения эффективного среднего размера частиц.

[0088] Палиперидона пальмитат можно получать с использованием методов, известных в данной области. Предпочтительно, чтобы размер частиц палиперидона пальмитата составлял менее чем около 100 мкм, что определяется с помощью ситового (гранулометрического) анализа. Если размер частиц палиперидона пальмитата более чем около 100 мкм, предпочтительно уменьшить размер частиц палиперидона пальмитата до размера менее 100 мкм.

[0089] Затем палиперидона пальмитат можно добавить к жидкой среде, в которой он по существу не растворяется, для формирования премикса. Концентрация палиперидона пальмитата в жидкой среде (массовый процент) может варьироваться в широких пределах и зависит от 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% (масс./об.). В настоящее время предпочтительным для РР1М является применение концентрации палиперидона около 100 мг-экв./мл или палиперидона пальмитата около 156 мг/мл. В настоящее время предпочтительным для РР3М является применение концентрации палиперидона около 200 мг-экв./мл или палиперидона пальмитата около 312 мг/мл. В настоящее время предпочтительным для РР6М является применение концентрации палиперидона около 200 мг-экв./мл или палиперидона пальмитата около 312 мг/мл.

[0090] Более предпочтительная процедура включает добавление модификатора поверхности к премиксу перед его обработкой механическими средствами для снижения 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% (масс./об.).

[0091] Премикс можно использовать непосредственно, обрабатывая его механическими средствами для уменьшения эффективного среднего размера частиц в дисперсии до желательного размера частиц. Предпочтительным является непосредственное применение предварительной смеси в случае использования шаровой мельницы для перемалывания. Альтернативно, антипсихотический агент и, необязательно, модификатор поверхности могут быть диспергированы в жидкой среде с использованием подходящего перемешивания, такого как, например, вальцовая мельница или смеситель типа мешалки Коуэлса, до достижения однородной дисперсии.

[0092] В качестве механического средства, используемого в целях уменьшения эффективного среднего размера частиц антипсихотического средства, удобно использовать дисперсионную мельницу. Подходящие 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 кажущаяся вязкость премикса предпочтительно должна находиться в пределах от около 0,1 Па•с до около 1 Па•с. В некоторых вариантах осуществления для шарового дробления кажущаяся вязкость премикса предпочтительно должна находиться в пределах от около 1 мПа•с до около 100 мПа•с.

[0093] 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% ZrO₂, 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 бусы, нержавеющая сталь, сплавы титана, алюминия и около 95% ZrO₂, стабилизированного иттрием. Предпочтительная измельчающая

среда имеет плотность более чем около 2,5 г/см³ и содержит около 95% ZrO₂, стабилизированного магнием и полимерными гранулами.

[0094] Измельчение может значительно варьироваться и зависит главным образом от определенных механических средств и выбранных условий обработки. При

5 использовании валковых мельниц может потребоваться время для обработки частиц меньшего размера до двух суток и более.

[0095] Уменьшение размеров частиц обычно осуществляют при температуре, при которой не происходит значительной деградации антипсихотического агента. Обычно

10 предпочтение отдается температурам от менее чем 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.

15 **[0096]** Модификатор поверхности, если он не присутствовал в премиксе, обычно добавляют к дисперсии после истирания в количестве, например, как описано выше для премикса. После этого дисперсию можно перемешивать, например, энергичным встряхиванием. Дисперсию можно необязательно подвергать стадии воздействия ультразвуком, например, с использованием ультразвукового источника энергии.

20 **[0097]** Водные композиции в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержат 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.

25 **[0098]** Подходящими суспендирующими агентами (которые называют также физическими стабилизаторами) для применения в водной суспензии по настоящему изобретению являются производные целлюлозы, например метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлоза, проливинилпирролидон, альгинаты, хитозан, декстраны, желатин, полиэтиленгликоли, 30 эфиры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Предпочтительным является применение натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в концентрации от около 0,5 до около 2%, наиболее предпочтительно 1% (масс./об.).

[0099] 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 полисорбат 20 используется в концентрации от около 0,5% до около 3%, более предпочтительно от около 0,5% до около 2%, наиболее предпочтительно около 1,1% (масс./об.).

[0100] Подходящие буферные агенты представляют собой соли слабых кислот и должны использоваться в количестве, достаточном для приведения кислотности дисперсии к pH 6,0. Предпочтительно, pH 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, pH находится в диапазоне от около 6,0 до около 6,5; или от около 6,5 до около 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 около 9,0. Особенно предпочтительным является применение смеси безводного гидрофосфата натрия (как правило, около 0,9% (масс./об.)) и мононатрийфосфата моногидрата (как правило, около 0,6% (масс./об.)). Такой буфер также придает дисперсии изотонические свойства и, кроме того, уменьшает уровень флокуляции содержащегося в суспензии сложного эфира.

[0101] Консерванты представляют собой противомикробные вещества и антиоксиданты, которые можно выбирать из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, хлорбутола, галлата, гидроксибензоата, 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% (масс./об.), предпочтительно до около 1,5% (масс./об.).

[0102] Изотонизирующие агенты представляют собой, например, хлорид натрия, декстрозу, маннит, сорбит, лактозу, сульфат натрия. Суспензии содержат от около 0% до около 10% (масс./об.) изотонизирующего агента. Маннит можно использовать в концентрации от около 0 до около 7%, однако более предпочтительны концентрации от около 1% до около 3% (масс./об.), особенно от около 1,5% до около 2% (масс./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.

[0103] Особенно ценным свойством инъекционного состава является простота введения. В частности, такая инъекция должна быть осуществима с использованием как можно более тонкой иглы в течение максимально короткого промежутка времени. Это может осуществляться с помощью водных суспензий по настоящему изобретению

5 путем поддержания определенных вязкостей, которые можно легко набирать в шприц (например, из флакона) и вводить через тонкую иглу. Например, вязкость PP1M составляет менее чем около 75 мПа•с или менее чем около 60 мПа•с при комнатной температуре, и для него обычно используют 1-дюймовую иглу 23G или 1½-дюймовую иглу 22G. Для PP3M обычно используют 1½-дюймовую иглу 22G или 1-дюймовую

10 иглу 22G. А для PP6M обычно используют 1½-дюймовую иглу 20G

[0104] В идеале, водные суспензии по настоящему изобретению будут содержать столько палиперидона пальмитата, сколько может переноситься, чтобы удерживать объем инъекций на минимальном уровне, и при этом содержать минимально возможное количество остальных ингредиентов.

15 **[0105]** В частности, для PP3M или PP6M композиция содержит или состоит по существу из (a) от около 200 до около 500 мг/мл палиперидона пальмитата; (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% (масс./об.) консервантов; и (f) воду, сколько

20 потребуется для доведения до 100%. Как правило, композиция PP3M или PP6M имеет pH от около 6,0 до около 8,0, предпочтительно от около 6,5 до около 7,5.

[0106] В других вариантах осуществления для PP3M или PP6M композиция содержит или состоит по существу из (a) от около 250 до около 400 мг/мл палиперидона пальмитата; (b) от около 5 до около 20 мг/мл смачивающего агента; (c) от около 5 до

25 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% (масс./об.) консервантов; и (f) воду, сколько потребуется для доведения до 100%.

[0107] В других вариантах осуществления для PP3M или PP6M композиция содержит или состоит по существу из (a) от около 280 до около 350 мг/мл палиперидона

30 пальмитата; (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% (масс./об.) консервантов; и (f) воду, сколько потребуется для доведения до 100%.

[0108] В определенных вариантах осуществления активный ингредиент в РРЗМ или РР6М представляет собой палиперидона пальмитат (около 312 мг/мл). В определенных вариантах осуществления неактивные ингредиенты в РРЗМ или РР6М представляют собой 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 воду для инъекций. Типичный РРЗМ описан в примере 2. Типичный РР6М описан в примере 3.

[0109] В частности, композиция для РР1М будет содержать или состоять по существу из в массовых процентах в расчете на общий объем композиции: (а) от около 1% до 50% (масс./об.) палиперидона пальмитата; (b) от около 0,1% до 5% (масс./об.) смачивающего агента; (с) одного или более буферных агентов; (d) от около 0,1% до около 5% (масс./об.) суспендирующего агента; (е) необязательно, до около 2% (масс./об.) консервантов; и (f) воду, сколько потребуется для доведения до 100%. Как правило, композиция РР1 имеет рН от около 6,0 до около 8,0, предпочтительно от около 6,5 до около 7,5.

[0110] Композиция РР1М предпочтительно содержит или по существу состоит из в массовых процентах в расчете на общий объем композиции: (а) от около 2% до 40% (масс./об.) палиперидона пальмитата; (b) от около 0,25% до 3% (масс./об.) смачивающего агента; (с) одного или более буферных агентов; (d) от около 0,25% до около 3% (масс./об.) суспендирующего агента; (е) необязательно, до около 2% (масс./об.) консервантов; и (f) воду, сколько потребуется для доведения до 100%.

[0111] Композиция для РР1М будет более предпочтительно содержать или состоять по существу из в массовых процентах в расчете на общий объем композиции: (а) от около 3% до 20% (масс./об.) палиперидона пальмитата; (b) от около 0,5% до 2% (масс./об.) смачивающего агента; (с) одного или более буферных агентов; (d) от около 0,5% до около 2% (масс./об.) суспендирующего агента; (е) необязательно, до около 2% (масс./об.) консервантов; и (f) воду, сколько потребуется для доведения до 100%.

[0112] В частности, композиция для РР1М содержит или состоит по существу из (а) от около 50 до около 250 мг/мл палиперидона пальмитата; (b) от около 2 до около 25 мг/мл смачивающего агента; (с) от около 2,5 до около 50 мг/мл одного или более буферных агентов; (d) от около 5 до около 75 мг/мл суспендирующего агента; (е) необязательно, до около 2% (масс./об.) консервантов; и (f) воду, сколько потребуется для доведения до 100%.

[0113] В других вариантах осуществления композиция для РР1М содержит или состоит по существу из (а) от около 100 до около 200 мг/мл палиперидона пальмитата; (b) от около 5 до около 20 мг/мл смачивающего агента; (с) от около 5 до около 25 мг/мл одного или более буферных агентов; (d) от около 10 до около 50 мг/мл суспендирующего агента; (е) до около 2% (масс./об.) консервантов; и (f) воду, сколько потребуется для доведения до 100%.

[0114] В других вариантах осуществления композиция для РР1М содержит или состоит по существу из (а) от около 140 до около 180 мг/мл палиперидона пальмитата; (b) от около 8 до около 16 мг/мл смачивающего агента; (с) от около 5 до около 15 мг/мл одного или более буферных агентов; (d) от около 20 до около 40 мг/мл суспендирующего агента; (е) необязательно, до около 2% (масс./об.) консервантов; и (f) воду, сколько потребуется для доведения до 100%.

[0115] Наиболее предпочтительно активный ингредиент в РР1М представляет собой палиперидона пальмитат (около 156 мг/мл). Наиболее предпочтительно неактивные ингредиенты в РР1М представляют собой полисорбат 20 (около 12 мг/мл), полиэтиленгликоль 4000 (около 30 мг/мл), моногидрат лимонной кислоты (около 5 мг/мл), моногидрат дигидрофосфата натрия (около 2,5 мг/мл), динатрия гидрофосфат безводный (около 5 мг/мл), гидроксид натрия (около 2,84 мг/мл) и воду для инъекций. Типичный РР1М описан в примере 1.

[0116] Предпочтительно получать водную суспензию в стерильных условиях и не использовать никаких консервантов. Соответствующие способы для асептического получения палиперидона пальмитата описаны в патенте WO 2006/114384, который включен в настоящий документ путем ссылки.

[0117] Предпочтительная водная дозированная форма содержит неактивные ингредиенты, которые представляют собой полисорбат 20, полиэтиленгликоль 4000, моногидрат лимонной кислоты, динатрия гидрофосфат безводный, моногидрат дигидрофосфата натрия, гидроксид натрия и воду для инъекций.

[0118] В данном документе доза или дозировка выражается в миллиграммах (мг) палиперидона пальмитата.

[0119] Применительно к шестимесячному интервалу между введениями препарата, дозировка палиперидона пальмитата также может выражаться в мг-экв.ивалентах (мг-экв.) палиперидона, где около 1092 и 1560 мг палиперидона пальмитата эквивалентны около 700 и 1000 мг-экв. палиперидона соответственно. Для шестимесячного интервала предпочтительно вводить пациентам дозы, содержащие от около 700 мг-экв. до около

1000 мг-экв. палиперидона или от около 1092 мг до около 1560 мг палиперидона пальмитата.

[0120] Применительно к трехмесячному интервалу между введениями препарата, дозировка палиперидона пальмитата также может выражаться в мг эквивалентах (мг-экв.) палиперидона, где около 273, 410, 546 и 819 мг палиперидона пальмитата эквивалентны около 175, 263, 350 и 525 мг-экв. палиперидона соответственно. Для трехмесячного интервала предпочтительно вводить пациентам дозы, содержащие от около 175 мг-экв. до около 525 мг-экв. палиперидона или от около 273 мг до около 819 мг палиперидона пальмитата.

[0121] Применительно к одному месячному интервалу между введениями препарата, дозировка палиперидона пальмитата также может выражаться в мг эквивалентах (мг-экв.) палиперидона, где около 39, 78, 117, 156 и 234 мг палиперидона пальмитата эквивалентны около 25, 50, 75, 100 и 150 мг-экв. палиперидона соответственно. Для одного месячного интервала предпочтительно вводить пациентам дозы, содержащие от около 25 мг-экв. до около 150 мг-экв. палиперидона или от около 39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата. или от около 100 мг-экв. до около 150 мг-экв. палиперидона, или от около 156 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, например, около 156 мг палиперидона пальмитата или около 234 мг палиперидона пальмитата.

[0122] Термин «антипсихотическое средство» или «антипсихотическое лекарственное средство» в данном документе означает любое лекарственное средство, используемое для уменьшения или смягчения симптомов психоза у человека с психическим расстройством.

[0123] В данном документе термин «психиатрический пациент» означает человека, который является объектом лечения или эксперимента в связи с «психическим расстройством» или «психическим заболеванием», которые относятся к тем заболеваниям, которые перечислены в издании Diagnostic and Statistical Manual (DSM-5), выпущенном Американской психиатрической ассоциацией (ААП). Специалистам в данной области будет понятно, что сложные эфиры палиперидона (например, палиперидона пальмитат) можно вводить психиатрическим пациентам для всех известных применений рисперидона. Такие психические нарушения включают, без ограничений, шизофрению; биполярное расстройство или другие болезненные состояния, в которых подтверждается психоз, агрессивное поведение, тревожность или депрессия. Как указано в DSM-5, шизофрения относится к состояниям, характеризующимся как шизофрения, шизоаффективное расстройство и

шизофреноформные расстройства. Биполярное расстройство относится к состоянию, характеризующемуся как биполярное расстройство, включая биполярное расстройство I и биполярное расстройство II. DSM было подготовлено Task Force on Nomenclature and Statistics Американской психиатрической ассоциации и предоставляет четкое

5 описание диагностических категорий. Патологические психологические состояния, которые являются психозами или ассоциируются с психотическими признаками, включают, без ограничений, следующие расстройства, охарактеризованные в DSM. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 5th Ed. (2013).

10 Специалистам известны альтернативные номенклатуры, нозологические формы и системы классификации, используемые для описания патологических психологических состояний, и эти системы постоянно развиваются по мере развития медицинской науки. Примеры патологических психологических состояний, которые можно лечить, включают, но не ограничиваются ими, легкую умственную отсталость, умеренную умственную отсталость, тяжелую умственную отсталость, крайне тяжелую умственную

15 отсталость, умственную отсталость неустановленной степени тяжести, аутические расстройства, синдром Ретта, дезинтегративные расстройства детского возраста, синдром Аспергера, неуточненное иным образом pervasivное расстройство развития, синдром нарушения внимания с гиперактивностью комбинированного типа, синдром нарушения внимания с гиперактивностью с преобладающим дефицитом внимания,

20 синдром нарушения внимания с гиперактивностью с преобладающими гиперактивностью и импульсивностью, синдром нарушения внимания с гиперактивностью неуточненный иным образом, расстройство поведения (детский и подростковый тип, вызывающее оппозиционное расстройство, расстройство социального поведения, не уточненное иным образом, одиночный агрессивный тип,

25 расстройство поведения, недифференцированный тип, синдром Туретта, хроническое вокальное или моторное тикозное расстройство, транзиторное тикозное расстройство, тикозное расстройство, тикозное расстройство, не уточненное иным образом, алкогольный интоксикационный делирий, алкогольный абстинентный делирий, вызванная алкоголем персистирующая деменция, вызванное алкоголем психотическое

30 расстройство с бредом, вызванное алкоголем психотическое расстройство с галлюцинациями, интоксикация амфетамином или симпатомиметиком аналогичного действия, вызванный амфетамином или симпатомиметиком аналогичного действия делирий, вызванный амфетамином или симпатомиметиком аналогичного действия психоз с бредом, вызванный амфетамином или симпатомиметиком аналогичного

действия психоз с галлюцинациями, вызванное каннабисом психотическое
 расстройство с бредом, вызванное каннабисом психотическое расстройство с
 галлюцинациями, кокаиновая интоксикация, кокаиновый интоксикационный делирий,
 вызванное кокаином психотическое расстройство с бредом, вызванное кокаином
 5 психотическое расстройство с галлюцинациями, галлюциногенная интоксикация,
 галлюциногенный интоксикационный делирий, вызванное галлюциногеном
 психотическое расстройство с бредом, вызванное галлюциногеном психотическое
 расстройство с бредом, вызванное галлюциногеном расстройство настроения,
 вызванное галлюциногеном тревожное расстройство, связанное с галлюциногеном
 10 расстройство, не уточненное иным образом, интоксикация ингалянтами, делирий,
 вызванный интоксикацией ингалянтами, персистирующая деменция, вызванная
 ингалянтами, психотическое расстройство с бредом, вызванное ингалянтами,
 психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное ингалянтами, расстройство
 настроения, вызванное ингалянтами, тревожное расстройство, вызванное ингалянтами,
 15 вызванное ингалянтами расстройство, не уточненное иным образом, опиоидный
 интоксикационный делирий, вызванное опиатами психотическое расстройство с
 бредом, вызванное опиатами психотическое расстройство с галлюцинациями,
 вызванное опиатами расстройство настроения, интоксикация фенциклидином (PCP)
 или арилциклогексиламином аналогичного действия, делирий, вызванный
 20 фенциклидином (PCP) или арилциклогексиламином аналогичного действия,
 психотическое расстройство с бредом, вызванное фенциклидином (PCP) или
 арилциклогексиламином аналогичного действия, психотическое расстройство с
 галлюцинациями, вызванное фенциклидином (PCP) или арилциклогексиламином
 аналогичного действия, расстройство настроения, вызванное фенциклидином (PCP)
 25 или арилциклогексиламином аналогичного действия, тревожное расстройство,
 вызванное фенциклидином (PCP) или арилциклогексиламином аналогичного действия,
 расстройство, связанное с фенциклидином (PCP) или арилциклогексиламином
 аналогичного действия, не уточненное иным образом, интоксикация седативными
 средствами, снотворными препаратами или анксиолитиками, делирий, вызванный
 30 седативными средствами, снотворными препаратами или анксиолитиками,
 абстинентный синдром с делирием, вызванный седативными средствами, снотворными
 препаратами или анксиолитиками, персистирующая деменция, вызванная седативными
 средствами, снотворными препаратами или анксиолитиками, психотическое
 расстройство с бредом, вызванное седативными средствами, снотворными препаратами

или анксиолитиками, психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное седативными средствами, снотворными препаратами или анксиолитиками, расстройство настроения, вызванное седативными средствами, снотворными препаратами или анксиолитиками, тревожное расстройство, вызванное седативными средствами, снотворными препаратами или анксиолитиками, интоксикация другими (или неизвестными) веществами, делирий, вызванный другими (или неизвестными) веществами, персистирующая деменция, вызванная другими (или неизвестными) веществами, психотическое расстройство с бредом, вызванное другими (или неизвестными) веществами, психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное другими (или неизвестными) веществами, расстройство настроения, вызванное другими (или неизвестными) веществами, тревожное расстройство, вызванное другими (или неизвестными) веществами, не уточненное иным образом расстройство, вызванное другими (или неизвестными) веществами, обсессивно-компульсивный синдром, посттравматическое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, не уточненное иным образом тревожное расстройство, телесное дисморфическое расстройство тела или ипохондрический невроз, соматизированное расстройство, недифференцированное соматоформное расстройство, соматоформное расстройство, не уточненное иным образом, интермиттирующее эксплозивное расстройство, kleптомания, патологическое пристрастие к азартным играм, пиромания, трихотилломания и расстройство контроля над побуждениями, не уточненное иным образом, шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство с бредом, связанное с общим соматическим заболеванием, психотическое расстройство с галлюцинациями, связанное с общим соматическим заболеванием, не уточненное психотическое расстройство, глубокая депрессия, единичный эпизод, тяжелая форма, без психотических признаков, глубокая депрессия, рецидивирующая, тяжелая форма, без психотических признаков, биполярное расстройство, смешанное, тяжелая форма, без психотических признаков, биполярное расстройство, смешанное, тяжелая форма, с психотическими признаками, биполярное расстройство, маниакальное, тяжелая форма, без психотических признаков, биполярное расстройство, маниакальное, тяжелая форма, с психотическими признаками, биполярное расстройство депрессивное, тяжелая форма, без психотических признаков, биполярное расстройство депрессивное, тяжелая форма, с психотическими признаками, биполярное расстройство II типа, биполярное расстройство, не уточненное иным образом,

параноидальные расстройства личности, шизоидные расстройства личности, шизотипические расстройства личности, антисоциальные расстройства личности и расстройства личности пограничного типа.

[0124] В данном документе термин «терапевтически эффективное количество»

означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающее биологический или медицинский ответ со стороны человека, который ожидается исследователем, врачом или иным медицинским работником и который включает облегчение симптомов заболевания или расстройства, которые подвергаются лечению.

[0125] Специалисты в области лечения заболеваний могут определять эффективное

количество палиперидона, которое следует вводить для лечения вышеперечисленных заболеваний. В качестве примера, эффективное количество палиперидона для лечения психических расстройств может составлять от около 0,01 мг/кг до около 2 мг/кг веса

тела в сутки. Для шестимесячного интервала введения предпочтительно вводить

пациентам дозы, содержащие от около 700 мг-экв. до около 1000 мг-экв. палиперидона или от около 1092 мг до около 1560 мг палиперидона пальмитата. Палиперидона

пальмитат назначают в количестве, достаточном, чтобы обеспечить получение

эквивалентной дозы палиперидона, после того как произойдет отщепление от сложного эфира остатка пальмитиновой кислоты (например, 1560 мг соответствует 1000 мг

палиперидона). Для шестимесячного интервала предпочтительно вводить пациентам

дозы, содержащие от около 700 мг-экв. до около 1000 мг-экв. палиперидона или от около 1092 мг до около 1560 мг палиперидона пальмитата.

[0126] Следующие примеры приведены для иллюстрации некоторых концепций,

описанных в пределах данного описания. Несмотря на то что пример считается

обеспечивающим вариант осуществления, его не следует считать ограничивающим более общие варианты осуществления, описанные в данном документе. Ниже

приведены не имеющие ограничительного характера примеры для дополнительной

иллюстрации настоящего изобретения. Если не указано иное, ссылки на РР1М, РР3М и РР6М в примерах 4–9 относятся к составам, описанным в примере 1 (РР1М), примере 2

(РР3М) и примере 3 (РР6М).

Пример 1. Одномесячный состав с пролонгированным высвобождением (PP1M)

[0127] В приведенной ниже таблице 2 представлен пример одномесячного состава с замедленным высвобождением (PP1M), содержащего 100 мг/мл экв. палиперидона, пригодного для внутримышечной (IM) инъекции.

Таблица 2. PP1M:

Компонент	Концентрация (мг/мл)
PP — палиперидона пальмитат;	156
Полисорбат 20	12
Полиэтиленгликоль 4000 ¹	30
Лимонной кислоты моногидрат	5
Динатрия гидрофосфат, безводный	5
Дигидрофосфата натрия моногидрат	2,5
Гидроксид натрия	2,84
Вода для инъекций	Столько, сколько потребуется для доведения до 1000 мкл

[0128] PP1M может выдаваться в уже заполненном шприце с дозировками в диапазоне от 25 мг-экв. до 150 мг-экв., полученных путем заполнения шприцев различными объемами 100 мг/мл экв. суспензии. В таблице 3 показаны различные дозировки, размер шприца и номинальный объем заполнения.

Таблица 3. Дозировка PP1M, размер шприца и объем заполнения

Доза (мг)	Размер шприца	Номинальный объем заполнения (мл)
экв. 25	0,5 мл	0,250
экв. 50	0,5 мл	0,500
экв. 75	Длина 1 мл	0,750
экв. 100	Длина 1 мл	1,000
экв. 125	2,25 мл	1,250
экв. 150	2,25 мл	1,500

¹ эквивалент ПЭГ 400 или MacroGol 4000

[0129] В таблице 4 описаны компоненты шприца, используемого для упаковки PP1M.

Таблица 4. Компоненты шприца для PP1M

Компонент	Описание
Цилиндр шприца	Прозрачный циклический олефиновый сополимер (COC) с встроенным наконечником Люэра с размерами длиной 0,5 мл, 1 мл или 2,25 мл
Винтовой колпачок	Бромбутиловый каучук, темно-серый
Ограничитель хода поршня	Бромбутиловый каучук с покрытием FluroTec®, темно-серый (длина 1 мл используется для шприца 0,5 мл и шприца длиной 1 мл; 1–3 мл используется для шприца 2,25 мл)

5

Пример 2. Трехмесячный состав с пролонгированным высвобождением (PP3M)

[0130] В приведенной ниже таблице 5 представлен типичный трехмесячный состав с замедленным высвобождением (PP3M), содержащий 200 мг/мл экв. палиперидона, пригодный для внутримышечной (IM) инъекции.

10

Таблица 5. PP3M:

Компонент	Концентрация (мг/мл)
PP — палиперидона пальмитат;	312
Полисорбат 20	10
Полиэтиленгликоль 4000	75
Лимонной кислоты моногидрат	7,5
Дигидрофосфата натрия моногидрат	6
Гидроксид натрия	5,4
Вода для инъекций	Столько, сколько потребуется для доведения до 1 мл

[0131] PP3M может выдаваться в уже заполненном шприце с дозировками в диапазоне от 175 мг-экв. до 525 мг-экв., полученных путем заполнения шприцев различными объемами 200 мг/мл экв. суспензии. В таблице 6 показаны различные дозировки, размер шприца и номинальный объем заполнения.

15

Таблица 6. Дозировка РРЗМ, размер шприца и объем заполнения

Доза, выраженная в количестве палиперидона пальмитата (мг)	Доза в эквиваленте палиперидона (мг)	Размер шприца	Номинальный объем заполнения (мл)
273	175	Длина 1 мл	0,875
410	263	2,25 мл	1,315
546	350	2,25 мл	1,750
819	525	2,8 мл	2,625

[0132] В таблице 7 описаны компоненты шприца, используемого для упаковки РРЗМ.

5

Таблица 7. Компоненты шприца для РРЗМ

Компонент	Описание
Цилиндр шприца	Прозрачный циклический олефиновый сополимер (СОС) с встроенным наконечником Люэра с размерами длиной 1 мл, 2,25 мл или 2,8 мл
Винтовой колпачок	Бромбутиловый каучук, темно-серый
Ограничитель хода поршня	Бромбутиловый каучук с покрытием FluroTec®, темно-серый (длина 1 мл используется для шприца длиной 1 мл, и 1–3 мл используется для шприца 2,25 мл и шприца 2,8 мл)

Пример 3. Шестимесячный состав с замедленным высвобождением (РР6М)

[0133] В приведенной ниже таблице 8 представлен типичный шестимесячный состав с замедленным высвобождением (РР6М), содержащий 200 мг/мл экв. Палиперидона пальмитата, пригодный для внутримышечной (ИМ) инъекции.

10

Таблица 8. РР6М:

Компонент	Концентрация (мг/мл)	Единичная доза (мг/шприц в дозе 3,5 мл)	Единичная доза (мг/шприц в дозе 5,0 мл)
РР — палиперидона пальмитат;	312	1092	1560
Полисорбат 20	10	35	50
Полиэтиленгликоль 4000	75	262,5	375
Лимонной кислоты	7,5	26,25	37,5

Компонент	Концентрация (мг/мл)	Единичная доза (мг/шприц в дозе 3,5 мл)	Единичная доза (мг/шприц в дозе 5,0 мл)
моногидрат			
Дигидрофосфата натрия моногидрат	6	21	30
Гидроксид натрия	5,4	18,9	27
Вода для инъекций	Столько, сколько потребуется для доведения до 1,0 мл	Столько, сколько потребуется для доведения до 3,5 мл	Столько, сколько потребуется для доведения до 5,0 мл

[0134] РР6М может выдаваться в уже заполненном шприце с дозировками в диапазоне от 700 мг-экв. до 1000 мг-экв., полученных путем заполнения шприцев различными объемами 200 мг/мл экв. суспензии. В таблице 9 показаны различные дозировки, размер шприца и номинальный объем заполнения.

Таблица 9. Дозировка РР6М, размер шприца и объем заполнения

Доза, выраженная в количестве палиперидона пальмитата (мг)	Доза в эквиваленте палиперидона (мг)	Размер шприца	Номинальный объем заполнения (мл)
1092	700	5 мл	3,5
1560	1000	5 мл	5,0

[0135] В таблице 10 описаны компоненты шприца, используемые для упаковки шестимесячного состава с пролонгированным высвобождением.

Таблица 10. Компоненты шприца для РР6М

Компонент	Описание
Цилиндр шприца	Прозрачный циклический олефиновый сополимер (СОС) с встроенным наконечником Люэра
Винтовой колпачок	Бромбутиловый каучук
Ограничитель хода поршня	Бромбутиловый каучук

Компонент	Описание
Шток поршня	Полипропилен
Ограничитель хода поршня (иначе называемый упор для пальцев)	Гомополипропилен

Пример 4. Двойное слепое, рандомизированное исследование 6-месячного состава пальмитидона пальмитата с активным контролем в параллельных группах

5 *Дизайн исследования*

[0136] Рандомизированное двойное слепое, многоцентровое, интервенционное исследование не меньшей эффективности, с активным контролем в параллельных группах. Блок-схема дизайна исследования представлена на **ФИГ. 1**. Все пациенты, соответствующие критериям участия, у которых не возник рецидив, участвовали в фазе скрининга (до включительно 28 дней), поддерживающей фазе, которая включала 1 цикл инъекции либо РР1М, либо РР3М (в зависимости от фазы, 1 или 3 месяца, соответственно) и двойной слепой фазе (12 месяцев). Во время двойной слепой фазы планировалось включение 4 циклов инъекций РР3М (активный контроль) или 2 циклов инъекций РР6М (исследуемого лекарственного средства, чередующегося с плацебо).

15 **[0137]** Перед поддерживающей фазой некоторые субъекты участвовали в переходной фазе, с 1 до 5 инъекций РР1М, если они вошли в исследование на пероральном антипсихотическом препарате, на инъекционном рисперидоне или на РР1М, инициированном ранее, но еще не стабилизированны. Объединенные переходную и поддерживающую фазы далее называют открытой фазой.

20 **[0138]** Рандомизация: 702 субъекта были рандомизированы в соотношении 1:2 в группы лечения РР3М (n=224) или РР6М (n=478). Рандомизация была стратифицирована в центре исследования и на уровне поддерживающей дозы (умеренной или высокой).

25 **[0139]** Выборка для анализа основных показателей эффективности: анализируемая выборка пациентов, которым назначено двойное слепое лечение (DB ITT), определена как все рандомизированные субъекты, которые получили по меньшей мере 1 дозу лекарственного средства в двойном слепом исследовании.

[0140] Первичная переменная эффективности: процент субъектов, которые не имели рецидива в конце 12-месячной двойной слепой фазы, на основе кумулятивной оценки выживаемости Каплана-Мейера.

[0141] Популяция для дополнительного анализа эффективности: популяция анализа по протоколу определена как все рандомизированные субъекты, которые получили по меньшей мере 1 дозу лекарственного препарата в двойном слепом исследовании и не имели серьезных нарушений протокола, т. е. серьезных отклонений от протокола, которые могут влиять на эффективность, таких как нарушения целевой исследуемой популяции, ошибки в назначении лечения или использование исключенного лекарственного препарата.

[0142] Популяция для анализа безопасности: такая же, что и для ITT DB.

[0143] Запланированный размер выборки: размер выборки для двойной слепой фазы исследования составлял 549 рандомизированных субъектов, исходя из определений необходимости как минимум 80% статистической мощности для первичной конечной точки. Определение размера выборки включает предположения, что ожидаемая выживаемость (процент субъектов, оставшихся без рецидивов через 12 месяцев) в группе РРЗМ составляет 85%, и что 1-сторонний уровень значимости должен составлять 2,5%. Учитывая эти предположения, 549 субъектов, рандомизированных в соотношении 1:2 (РРЗМ:РР6М), должны были обеспечить 80% статистическую мощность, чтобы показать, что РР6М не уступает РРЗМ, с пределом не меньшей эффективности 10% для процента субъектов без рецидива в течение 12 месяцев.

Первичная цель

[0144] Цель основных показателей эффективности заключается в демонстрации того, что циклы инъекций, состоящие из однократного введения РР6М (700 или 1000 мг-экв.), по эффективности не уступают двум последовательным инъекциям РРЗМ (350 или 525 мг-экв.) для предотвращения рецидива у субъектов с шизофренией, ранее стабилизированных на соответствующих дозах РР1М (100 или 150 мг-экв.) или РРЗМ (350 или 525 мг-экв.).

Информация о субъектах и лечении

[0145] В исследовании были включены 841 субъект в 20 странах и 126 исследовательских центрах. Из них 702 субъекта были рандомизированы в 1 из 2 групп лечения в соотношении 1:2 (224 в РРЗМ и 478 в РР6М). Среди 702 субъектов в

популяции DB ITT 23 субъекта были исключены из популяции по протоколу, количество субъектов, включенных в выборку для анализа по протоколу, составило 217 и 462 для групп лечения PP3M и PP6M соответственно. В выборке для анализа DB ITT 521 (74,2%) субъектов были белыми, а 480 (68,4%) субъектов были женщинами.

5 Средний (SD) возраст составлял 40,8 (11,53) лет, в диапазоне от 18 до 69 лет.

[0146] Из 702 рандомизированных субъектов 571 (81,3%) субъектов завершили 12-месячную слепую фазу без случаев рецидива, а 47 (6,7%) субъектов завершили двойную слепую фазу со случаем рецидива. Наиболее частой причиной прекращения участия в исследовании было «прекращение участия субъектом», 54 (7,7%) субъекта.

10

Эффективность

[0147] Первичная конечная точка эффективности представляла собой процент субъектов, у которых не было рецидива в конце 12-месячной двойной слепой фазы, на основе 12-месячной кумулятивной оценки выживаемости Каплана-Мейера. Тесты статистического анализа проводились на двустороннем уровне значимости, равном 0,05.

15

Основная конечная точка эффективности

[0148] В популяции ITT DB 11 (4,9%) субъектов в группе PP3M и 36 (7,5%) субъектов в группе PP6M имели рецидив в течение 12-месячной двойной слепой фазы. Расчетная разница (95% ДИ) между группами лечения (PP6M-PP3M) в процентах субъектов, у которых не было рецидива, составляет -2,9% (-6,8%, 1,1%). Нижний предел 95%-го доверительного интервала больше заданного предела не меньшей эффективности -10%, поэтому PP6M может быть объявлен не менее эффективным, чем PP3M (**ФИГ. 2**).

20

[0149] В выборке для анализа по протоколу 10 (4,6%) субъектов в группе PP3M и 35 (7,6%) субъектов в группе PP6M имели рецидив в течение двойной слепой фазы. Результаты аналогичны результатам, полученным для выборки для анализа DB ITT, что дополнительно подтверждает не меньшую эффективность PP6M по сравнению с PP3M (**ФИГ. 3**).

25

[0150] Для анализа основных показателей эффективности, провели дополнительные анализы с включением данных, собранных в течение фазы последующего наблюдения субъектов, которые вышли из исследования в двойной слепой фазе. Результаты согласуются с анализом основных показателей эффективности.

30

- 5 **[0151]** Для популяции DB ИТТ, отношение (95% ДИ) непосредственного риска (опасности) рецидива для субъекта в группе лечения РР6М во время двойной слепой фазы к риску для субъекта в группе РР3М в двойной слепой фазе составляло 1,57 (95% ДИ: 0,8, 3,08), на основе модели пропорциональных рисков Кокса с лечением в качестве единственного фактора. Соответственно, предел функции риска у субъектов, получавших РР6М, составляет 1,57 этого показателя у субъектов, получавших РР3М.

Безопасность

- 10 **[0152]** В целом, у 297/478 (62,1%) субъектов в группе РР6М и у 131/224 (58,5%) субъектов в группе РР3М наблюдалось по меньшей мере одно НЯВЛ в течение двойной слепой фазы. Наиболее распространенными ($\geq 5\%$) НЯВЛ в течение двойной слепой фазы были набор веса (8,4%), боль в месте инъекции (7,7%), головная боль (6,7%), инфекция верхних дыхательных путей (5,0%) в группе РР6М и набор веса (7,6%), ринофарингит (5,8%), головная боль (5,4%) в группе РР3М.
- 15 **[0153]** В открытой фазе (объединенные переходная и поддерживающая фазы) и двойной слепой фазе были случаи смерти — 1 и 3, соответственно. Из 3 смертей в двойной слепой фазе 1 (0,2%) произошла в группе РР6М и 2 (0,9%) в группе РР3М.
- [0154]** Тридцать девять субъектов (24 [5,0%] в группе РР6М, 15 [6,7%] в группе РР3М) имели серьезные НЯВЛ во время двойной слепой фазы.
- 20 **[0155]** Во время двойной слепой фазы частота случаев прекращения лечения исследуемым препаратом из-за нежелательных явлений в группах лечения была следующей: 16 (3,3%) субъектов в группе РР6М и 6 (2,7%) субъектов в группе РР3М.

Сокращения

- 25 **[0156]** DB: двойное слепое исследование.
- [0157]** ОИ = открытое исследование;
- [0158]** МА: поддерживание.
- [0159]** PANSS: шкала оценки позитивных и негативных синдромов для шизофрении.
- [0160]** РР: по протоколу.
- 30 **[0161]** КМ: Каплана-Мейера.
- [0162]** ИТТ = с назначенным лечением;
- [0163]** SD — стандартное отклонение.
- [0164]** ДИ = доверительный интервал
- [0165]** НЯВЛ: нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.

Пример 5. Изменение дозы

[0166] Переход от дозы PP1M или PP3M к дозе PP6M описан ниже в таблице 11.

5 **Таблица 11. Таблицы изменения доз палиперидона пальмитата**

Дозы PP6M для взрослых пациентов, надлежащим образом получавших PP1M	
Если последняя доза PP1M составляет:	Переход к дозе PP6M:
156 мг (100 мг-экв.)	1092 мг (700 мг-экв.)
234 мг (150 мг-экв.)	1560 мг (1000 мг-экв.)
Дозы PP6M для взрослых пациентов, надлежащим образом получавших PP3M	
Если последняя доза PP3M составляет:	Переход к дозе PP6M:
546 мг (350 мг-экв.)	1092 мг (700 мг-экв.)
819 мг (525 мг-экв.)	1560 мг (1000 мг-экв.)

10 [0167] Пациенты, получающие адекватное лечение PP1M (после по меньшей мере 4 месяцев лечения) или PP3M (по меньшей мере один 3-месячный цикл инъекций) и не нуждающиеся в корректировке дозы, могут быть переведены на PP6M. PP6M следует начинать вместо следующей запланированной дозы PP1M (± 7 дней) или PP3M (± 14 дней). Доза PP6M должна быть основана на предыдущей соответствующей дозе PP3M или PP1M, как показано в таблице 11, приведенной *выше*. При переходе к PP6M от PP1M, для установления постоянной поддерживающей дозы рекомендуется, чтобы до введения начала PP6M последние две дозы PP1M были одинаковыми дозами.

[0168] Предшествующий период лечения PP1M или PP3M гарантирует, что до перехода к PP6M концентрации палиперидона в плазме крови соответствуют стабильному состоянию или близки к этому.

20 [0169] Моделирование на основе модели предполагает, что субъекты, которые переходят от PP1M (после по меньшей мере 4 месяцев лечения) непосредственно к PP6M имеют уровни содержания палиперидона аналогичные уровням содержания у субъектов, которые переходят от PP3M (после по меньшей мере одного 3-месячного

цикла инъекций) к РР6М. Следовательно, субъекты могут быть переведены непосредственно от РР1М к РР6М без предварительного перехода к РР3М до начала введения РР6М.

5 **Пример 6. Фармакокинетический профиль РР6М при переходе субъектов с РР1М или РР3М**

Цель

10 **[0170]** Целью этого испытания была оценка фармакокинетического (ФК) профиля РР6М (700 или 1000 мг-экв.), вводимого в ягодичную мышцу субъектов с шизофренией, которые переходили от соответствующих доз РР1М (100 или 150 мг-экв.) или РР3М (350 или 525 мг-экв.).

Субъекты и способы

15 **[0171]** Это клиническое исследование было рандомизированным, двойным слепым, многоцентровым, интервенционным исследованием в параллельных группах. Все пациенты, соответствующие критериям участия, у которых не было рецидива, участвовали в фазе скрининга (до включительно 28 дней), поддерживающей фазе, которая включала 1 цикл инъекций, либо 1-месячный цикл палиперидона пальмитата (РР1М), либо 3-месячный цикл палиперидона пальмитата (РР3М) (в зависимости от продолжительности фазы 1 или 3 месяца, соответственно) и двойной слепой фазе (12 месяцев). Двойная слепая фаза была разработана для включения 2-х 6-месячных циклов инъекций палиперидона пальмитата (РР6М) (исследуемого лекарственного средства, чередующегося с плацебо) или 4 циклов инъекций РР3М (активный контроль). Для

20 определения временной динамики концентраций палиперидона в плазме крови, собрали множество фармакокинетических образцов крови во время открытой фазы (РР1М и РР3М), а также дважды слепой фазы (РР3М и РР6М) исследования. Цель оценок ФК заключалась в характеристике временной динамики концентраций палиперидона в плазме крови и ФК-параметров, таких как максимальные и

25 минимальные концентрации в плазме и связанные с ними времена. Таким образом, 3 ФК образца отбирали еженедельно в окрестности ожидаемого пика палиперидона примерно через 1 месяц после введения дозы РР6М, и 6 ФК образцов отбирали еженедельно при приближении к концу 6-месячного интервала введения.

30

Результаты

Фармакокинетика палиперидона в поддерживающей фазе после введения PP1M и PP3M

[0172] После введения PP1M в поддерживающей фазе медианное $t_{\max}$ после дозы 100 мг-экв. составляло 8 дней и было сопоставимым с медианным значением $t_{\max}$ через 7 дней после дозы 150 мг-экв. После введения 350 или 525 мг-экв. (PP3M) медианные значения $t_{\max}$ были сопоставимы и составляли 28 дней. При визуальном наблюдении видно, что C_{trough} , C_{max} и AUC_{3M} , по-видимому, увеличиваются пропорционально дозе, как PP1M, так и PP3M. Нормализованные по дозе средние значения C_{trough} , C_{max} и AUC_{3M} были сопоставимы для PP1M и PP3M. Соотношение пик/минимум также было сопоставимым для PP1M и PP3M.

Фармакокинетика палиперидона в двойной слепой фазе после введения PP6M и PP3M.

[0173] Средние нормализованные по дозе остаточные концентрации были сопоставимы для PP3M и PP6M в 1 день (24,6 нг/мл и 25,0 нг/мл соответственно); в более поздние моменты времени субъекты, которые получали PP6M, имели примерно на 25–28% более низкие остаточные концентрации (16,7 нг/мл на 183-й день и 17,3 нг/мл на 365 день) по сравнению с субъектами, которые получали PP3M (22,2 нг/мл на 183-й день и 24,1 нг/мл на 365 день). После первого введения 350 или 525 мг-экв. PP3M или 700 или 1000 мг-экв. PP6M в двойной слепой фазе, медианное значение $t_{\max}$ было сопоставимо для всех видов лечения, т. е., приблизительно 28 дней. Аналогично, после введения 350 или 525 мг-экв. PP3M или 700 или 1000 мг-экв. PP6M в течение вторых 6 месяцев двойной слепой фазы, медианное значение $t_{\max}$ было сопоставимым и находилась в диапазоне от 29 до 32 дней. При визуальном наблюдении видно, что C_{trough} , C_{max} и AUC_{6M} , по-видимому, увеличиваются пропорционально дозе для PP6M (700 или 1000 мг-экв.) после введения каждой, первой и второй дозы в двойной слепой фазе. Аналогично, ФК параметры содержания палиперидона (C_{trough} , C_{max} и AUC_{6M}), по-видимому, являются пропорциональными дозе после первой и третьей доз PP3M (350 или 525 мг-экв.) в двойной слепой фазе. Нормализованное по дозе среднее значение C_{max} было немного выше (от в 1,4 до в 1,5 раза) для PP6M по сравнению с PP3M. Среднее нормализованное по дозе общее содержание палиперидона (AUC_{6M}) было сопоставимым в двойной слепой фазе после введения PP3M и PP6M. Результаты приведены ниже в таблице 12, а также показаны на **ФИГ. 4**.

- [0174]** Медианные соотношения пик/минимум после введения РРЗМ в поддерживающей и двойной слепой фазах были сопоставимы по дозам в диапазонах от 1,85 до 1,92 и 1,66–2,11 в поддерживающей и двойной слепой фазах, соответственно. Медианные соотношения пик/минимум в двойной слепой фазе после введения РР6М
- 5 один раз каждые шесть месяцев находились в диапазоне от 2,71–3,41. Медианные соотношения пик/минимум после введения РР6М в двойной слепой фазе были сопоставимы по дозам и были немного выше после первого введения (в диапазоне от 3,32 до 3,41) по сравнению со вторым введением (в диапазоне от 2,71 до 3,20).
- 10 **[0175]** После стратификации по вводимой дозе, продукту поддерживающей фазы, месту инъекции в поддерживающей фазе, полу, возрасту и категории клиренса креатинина для нескольких групп, не наблюдалось клинически значимого различия, поскольку диапазоны были перекрывающимися из-за высокой межиндивидуальной изменчивости в подгруппах РРЗМ и РР6М для $C_{\max}$, AUC_{6M} .
- 15 **[0176]** Нормированное по дозе среднее содержание палиперидона ($C_{\max}$, AUC_{6M}) после введения РР6М в двойной слепой фазе было сопоставимым между подгруппами субъектов, которые получали РР1М или РРЗМ в поддерживающей фазе.

Таблица 12. ФК данные для пациентов, получавших РРЗМ и РР6М

ФК палиперидона (среднее [SD], $t_{\max}$: медиана [диапазон])	РРЗМ 350 мг-экв.	РРЗМ 525 мг-экв.	РР6М 700 мг-экв.	РР6М 1000 мг-экв.
Двойное слепое 0–6 месяцев				
n	98 ^a	112 ^b	222 ^c	229 ^d
$t_{\max}$ (ч)	670,80 (0,00– 2256,57)	679,92 (0,00– 2325,15)	671,09 (0,00– 4367,42)	674,00 (0,00– 4366,57)
$t_{\max}$ (дни)	27,95 (0,00– 94,02)	28,33 (0,00– 96,88)	27,96 (0,00– 181,98)	28,08 (0,00– 181,94)
C_{trough} (нг/мл)	19,8 (9,82)	34,1 (19,7)	17,2 (11,5)	23,2 (16,2)
$C_{\max}$ (нг/мл)	42,5 (23,7)	67,0 (39,1)	68,8 (40,4)	93,6 (61,2)
AUC_{3M} (нг ч/мл)	64357 (31797)	103499 (51173)	–	–
AUC_{6M} (нг ч/мл)	128713 (63593)	206998 (102347)	152555 (73249)	204527 (97213)
Двойное слепое				

ФК палиперидона (среднее [SD], t_{max}: медиана [диапазон])	PP3M 350 мг-экв.	PP3M 525 мг-экв.	PP6M 700 мг-экв.	PP6M 1000 мг-экв.
6–12 месяцев				
n	87 ^e	101 ^f	193 ^g	197 ^h
t _{max} (ч)	766,17 (23,67– 2301,80)	692,33 (44,62– 2233,83)	717,87 (43,33– 4367,33)	720,45 (0,00– 3623,42)
t _{max} (дни)	31,92 (0,99– 95,91)	28,85 (1,86– 93,08)	29,91 (1,81– 181,97)	30,02 (0,00– 150,98)
C _{trough} (нг/мл)	22,7 (10,8)	34,8 (20,6)	17,6 (11,7)	24,3 (12,8)
C _{max} (нг/мл)	44,1 (21,1)	67,2 (55,1)	67,9 (69,8)	84,2 (47,0)
AUC _{3M} (нг ч/мл)	68410 (27774)	103004 (57770)	–	–
AUC _{6M} (нг ч/мл)	136819 (55549)	206009 (115541)	143258 (66364)	191933 (81831)

^a n = 92 для C_{trough} и n = 97 для AUC_{3M} и AUC_{6M}

^b n = 108 для C_{trough}

^c n = 182 для C_{trough} и n = 215 для AUC_{6M}

^d n = 181 для C_{trough} и n = 222 для AUC_{6M}

5 ^e n = 82 для C_{trough} и n = 84 для AUC_{3M} и AUC_{6M}

^f n = 95 для C_{trough}

^g n = 160 для C_{trough} и n = 185 для AUC_{6M}

^h n = 177 для C_{trough} и n = 194 для AUC_{6M}

10 **Пример 7. ВРЕМЕННЫЕ РАМКИ ВВЕДЕНИЯ ДЛЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ PP6M**

Популяционное ФК-моделирование. Влияние расширения или сокращения интервала введения на C_{max} и C_{trough}

15 **[0177]** Приемлемость временных рамок введения за 2 недели до и через 3 недели после очередной 6-месячной поддерживающей инъекции оценивали следующим образом:

[0178] Для моделирования наихудшего сценария, при котором увеличение интервала введения приводит к получению более низкой C_{trough}, использовали умеренную дозу PP6M (700 мг-экв.). Как показано в таблице 13, для инъекций, отложенных на 1, 2 и 3

20 недели по сравнению с запланированной 6-месячной инъекцией после достижения

стабильного состояния РР6М на 700 мг-экв., медиана C_{trough} уменьшается от 15,8 нг/мл до 15,3 (-3,2%), 14,9 (-5,6%) и 14,4 (-8,9%) нг/мл соответственно; и

[0179] Для моделирования наихудшего сценария, при котором сокращение интервала введения приводит к получению самой высокой C_{max} , использовали самую высокую дозу РР6М (1000 мг-экв.). Как показано ниже в таблице 13, для инъекций, вводимых на 1 неделю раньше и на 2 недели раньше даты запланированной 6-месячной инъекции после достижения стабильного состояния РР6М на 1000 мг-экв., медиана C_{max} увеличивается от 76,1 нг/мл до 76,3 (+0,3%) и до 76,6 (+0,7%) соответственно.

Таблица 13. Фармакокинетические данные в стабильном состоянии РР6М (введение на 1–2 недели раньше и на 1–3 недели позже по сравнению с датой запланированной 6-месячной инъекции)

Доза	Режим	C_{max} (нг/мл)	%изменения по сравнению с исходным уровнем	C_{trough} (нг/мл)	%изменения по сравнению с исходным уровнем
Высокая доза	исходный уровень РР6М	76,1	—		
	на 1 неделю раньше	76,3	+0,3%		
	на 2 недели раньше	76,6	+0,7%		
Умеренная доза	исходный уровень РР6М			15,8	—
	на 1 неделю позже			15,3	-3,2%
	на 2 недели позже			14,9	-5,7%
	на 3 недели позже			14,4	- 8,9%

Продолжительность клинического эффекта на основании медианного времени до рецидива в исследованиях профилактики рецидива

[0180] Провели ФК моделирование для оценки взаимосвязи между медианным временем до рецидива и моментом времени, в который медианная концентрация палиперидона снизилась до 7,5 нг/мл после введения последней дозы в стабильном

состоянии в каждом исследовании до двойной слепой фазы (пероральный палиперидон ER12 мг, PP1M 150 мг-экв., PP3M 525 мг-экв. и PP6M 1000 мг-экв.), как показано на

ФИГ. 5. Наблюдалась явная задержка, продолжающаяся от нескольких недель до

нескольких месяцев, между моментом времени, когда медианная концентрация

палиперидона в плазме снижалась до 7,5 нг/мл, и медианным временем до рецидива, т.

е. временем, когда половина субъектов имела рецидив, тогда как другая половина

субъектов либо имела рецидив позже, либо не вовсе не имела рецидива в ходе

исследования. Таким образом, оказалось, что продолжительность терапевтического

эффекта больше, чем ожидалось на основе порогового значения 7,5 нг/мл, и временные

рамки защиты от рецидивов могут расширяться в положительном направлении.

[0181] Что касается **ФИГ. 5**, моделирование показывает снижение концентрации

палиперидона в плазме после прекращения введения дозы в стабильном состоянии: 1)

пероральный палиперидон ER, 12 мг; 2) PP1M 150 мг-экв. 3) PP3M 525 мг-экв. и 4)

PP6M 1000 мг-экв. использование высокого уровня дозы для каждого состава в

качестве типичного сценария. Медианное время до рецидива рассчитывали по группе

плацебо из следующих исследований: пероральный палиперидон ER (R076477SCH301),

PP1M (R092670PSY3001) и PP3M (R092670PSY3012) на основе конечных оценок

Каплана-Мейера.

[0182] Таким образом, можно использовать временные рамки введения

продолжительностью до 2 недель раньше и до 3 недель позже целевой 6-месячной даты

поддерживающей терапии с помощью PP6M, это обеспечивает гибкость планирования

и повышает вероятность соблюдения режима лечения без потери эффективности или

ухудшения побочных эффектов.

Пример 8. Пропущенная доза

[0183] На основании популяционного фармакокинетического моделирования

предложены следующие рекомендации в случае пропущенных доз PP6M за пределами

временных рамок введения: если прошло более 6 месяцев и 3 недель вплоть до, но

менее 8 месяцев после последней инъекции PP6M, можно использовать следующую

схему реинициации.

Таблица 14. Схема реинициации после пропуска инъекции РР6М более чем на 6 месяцев и 3 недели до включительно, но менее чем на 8 месяцев

Если последняя доза РР6М была:	вводят РР1М в дельтовидную мышцу	затем, на 1 месяц позже, вводят РР6М в ягодичную мышцу
	День 1	1 месяц после дня 1
1092 мг (700 мг-экв.)	156 мг (100 мг-экв.)	1092 мг (700 мг-экв.)
1560 мг (1000 мг-экв.)	234 мг (150 мг-экв.)	1560 мг (1000 мг-экв.)

[0184] Если после последней инъекции РР6М прошло от 8 месяцев до включительно 11 месяцев, то можно использовать следующую схему реинициации.

Таблица 15. Схема реинициации после пропуска РР6М от более 8 месяцев до включительно 11 месяцев

Если последняя доза РР6М была:	вводят РР1М в дельтовидную мышцу		Затем вводят РР6М в ягодичную мышцу
	День 1	День 8	1 месяц после дня 8
1092 мг (700 мг-экв.)	156 мг (100 мг-экв.)	156 мг (100 мг-экв.)	1092 мг (700 мг-экв.)
1560 мг (1000 мг-экв.)	156 мг (100 мг-экв.)	156 мг (100 мг-экв.)	1560 мг (1000 мг-экв.)

[0185] Если прошло более 11 месяцев с момента последней инъекции РР6М, реиницируют лечение РР1М, как описано в инструкции по применению продукта РР1М. Затем терапию препаратом РР6М можно возобновить после надлежащего лечения пациента препаратом РР1М в течение по меньшей мере 4 месяцев. Для установления постоянной поддерживающей дозы рекомендуется, чтобы до возобновления введения РР6М последние две дозы РР1М были одинаковыми.

[0186] Схема реинициации после пропущенного введения и время продолжения схемы поддерживающего введения РР6М зависят от временного интервала, прошедшего после введения последней дозы РР6М. Эти рекомендации основаны на моделировании, выполненном для рассмотрения сценария пропуска дозы у пациентов, состояние которых стабилизировалось при лечении РР6М, как показано на **ФИГ. 6–8**. Критерием является достижение быстрого возврата к концентрациям палиперидона в плазме

крови, которая была до пропуска дозы, без создания избытка, связанного с применением схемы реинициации.

[0187] На **ФИГ. 6** средняя сплошная линия представляет медианную концентрацию палиперидона, а затененная область между нижней и верхней пунктирными линиями представляет собой 90% доверительный интервал. После стандартного 4-месячного лечения введением PP1M в дельтовидную мышцу (начальные дозы с последующими поддерживающими дозами) следует введение PP6M. Показана задержка введения последней дозы PP6M и реинициация одной дозой 150 мг-экв. PP1M в дельтовидную мышцу для высокого уровня дозы. Светлая заштрихованная область представляет собой диапазон от остаточной до пиковой концентрации (определяемый доверительным интервалом 90%) перед изменением интервала введения PP6M.

[0188] На **ФИГ. 7** средняя сплошная линия представляет медианную концентрацию палиперидона, а затененная область между нижней и верхней пунктирными линиями представляет собой 90% доверительный интервал. После стандартного 4-месячного лечения введением PP1M в дельтовидную мышцу (начальные дозы с последующими поддерживающими дозами) следует введение PP6M. Показана задержка введения последней дозы PP6M и реинициация, выполненная двумя дозами 100 мг-экв. PP1M в дельтовидную мышцу. Светлая заштрихованная область представляет собой диапазон от остаточной до пиковой концентрации (определяемый доверительным интервалом 90%) перед изменением интервала введения PP6M.

[0189] На **ФИГ. 8** средняя сплошная линия представляет медианную концентрацию палиперидона, а затененная область между нижней и верхней пунктирными линиями представляет собой 90% доверительный интервал. После стандартного 4-месячного лечения введением PP1M в дельтовидную мышцу (начальные дозы с последующими поддерживающими дозами) следует введение PP6M. Показана задержка введения последней дозы PP6M и реинициация, выполненная как 4-месячное лечение PP1M. Светлая заштрихованная область представляет собой диапазон от остаточной до пиковой концентрации (определяемый доверительным интервалом 90%) перед изменением интервала введения PP6M.

[0190] Эти рекомендации создают механизм, посредством которого пациенты могут возобновить лечение PP6M в случае полного или частичного несоблюдения режима, в результате уменьшается необходимость начала лечения de novo.

Пример 9. Изменение веса, связанное с лечением РР6М

[0191] Из результатов исследований, представленных в примере 4, следует, что пациенты с шизофренией, стабилизированные на более короткодействующих составах палиперидона (РР1М, РР3М), которые были переведены на состав более длительного действия (РР6М), демонстрировали по существу меньшую общую прибавку веса тела во время двойной слепой фазы (12 месяцев) и большую потерю веса по сравнению с пациентами, получавшими РР3М (действующий препарат сравнения) в течение 12-месячной двойной слепой фазы, как показано на **ФИГ. 9**. Например, увеличение веса у популяции пациентов группы РР6М было незначительным (0,1 кг за 12 месяцев, левый график на **ФИГ. 9**), и более высокий процент пациентов продемонстрировал значительную потерю веса, более 7% от веса тела (правый график на **ФИГ. 9**).

[0192] Данные проанализировали дополнительно и обнаружили, что пациенты с избыточным весом (ИМТ от 25 до <30) получают преимущество от перехода на РР6М (**ФИГ. 10**), как и пациенты в возрастной группе 18–25 (**ФИГ. 11**). При том, что продемонстрировано благоприятное влияние на вес, исследования также показали не меньшую эффективность РР6М по сравнению с РР3М в отношении первичной конечной точки времени до рецидива в конце 12-месячного периода, как в выборке для анализа субъектов, которым было назначено лечение, так и в выборке для анализа по протоколу. Профиль безопасности, наблюдаемый для РР6М, согласуется с предыдущими исследованиями составов РР1М и РР3М без новых сигналов безопасности.

[0193] По большей части, прирост веса отмечался на исходном уровне (день 1) двойного слепого исследования, что указывает на то, что набор веса происходил в течение открытой фазы стабилизации. Во время двойной слепой фазы не наблюдалось постепенного набора веса (12 месяцев), что указывает на стабилизирующее влияние более редких инъекций на среднее увеличение веса. Таким образом, пациенты с возрастающим весом могут быть переведены на РР6М для содействия стабилизации их веса или поддержки снижения веса тела.

[0194] От исходного уровня (DB) до конечной точки двойного слепого исследования, изменения веса тела, окружности талии и ИМТ были численно выше в группе РР3М по сравнению с группой РР6М. Среднее (SD) увеличение веса тела от исходного уровня (MA) до конечной точки двойного слепого исследования составило 0,10 (4,959) кг и 0,96 (5,103) кг для групп РР6М и РР3М соответственно.

[0195] От исходного уровня DB до конечной точки двойного слепого исследования у 10,6% субъектов в группе PP6M и 13,2% субъектов в группе PP3M наблюдалось аномальное увеличение веса тела ($\geq 7\%$). 9,1% субъектов в группе PP6M и 6,8% субъектов в группе PP3M имели аномальное снижение веса тела ($\geq 7\%$) от исходного уровня DB до конечной точки двойного слепого исследования.

[0196] На **ФИГ. 10** среднее (SD) изменение исходного (DB) ИМТ составило 0,28 (3,404) кг в группе PP6M и 1,42 (4,456) кг в группе PP3M для субъектов с нормальным (< 25) исходным ИМТ; -0,53 (4,386) кг в группе PP6M и 1,15 кг (4,814) кг в группе PP3M для субъектов с избыточным весом (ИМТ $25 < 30$); и 0,71 (6,448) кг в группе PP6M и 0,30 (5,955) кг в группе PP3M для субъектов с ожирением (ИМТ ≥ 30).

[0197] На **ФИГ. 11** среднее (SD) изменение по возрасту составило -0,65 (4,955) кг в группе PP6M и 4,33 (7,112) кг в группе PP3M для субъектов в возрастной группе от 18 до 25 лет; 0,29 (4,878) кг в группе PP6M и 0,91 (4,600) кг в группе PP3M для субъектов в возрасте от 25 до 50 лет; -0,31 (5,247) кг в группе PP6M и -1,20 (4,763) кг в группе PP3M для субъектов в возрасте от 51 до 65 лет; и 1,76 (4,738) кг в группе PP6M и 5,47 (5,707) кг для субъектов > 65 лет.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения палиперидона пальмитата нуждающемуся в этом пациенту, которому была введена первая доза первой инъекционной суспензии палиперидона пальмитата пролонгированного высвобождения (первая суспензия), включающий:

5 введение в дельтовидную мышцу пациента реинициирующей ударной дозы второй инъекционной суспензии (вторая суспензия) палиперидона пальмитата с пролонгированным высвобождением в момент времени, наступивший более чем через шесть месяцев и три недели после введения указанной первой дозы первой суспензии, но менее чем через восемь месяцев после введения указанной первой дозы первой суспензии; и

10 введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента поддерживающей дозы первой суспензии в момент времени, наступающий примерно через один месяц (± 7 дней) после введения реинициирующей ударной дозы второй суспензии.

2. Способ по п. 1, в котором первая доза первой суспензии содержит около 1092 мг палиперидона пальмитата; реинициирующая ударная доза второй суспензии содержит около 156 мг палиперидона пальмитата; и поддерживающая

20 доза первой суспензии содержит около 1092 мг палиперидона пальмитата.

3. Способ по п. 1, в котором первая доза первой суспензии содержит около 1560 мг палиперидона пальмитата; реинициирующая ударная доза второй суспензии содержит около 234 мг палиперидона пальмитата; и поддерживающая

25 доза первой суспензии содержит около 1560 мг палиперидона пальмитата.

4. Способ введения палиперидона пальмитата нуждающемуся в этом пациенту, которому была введена первая доза первой инъекционной суспензии палиперидона пальмитата пролонгированного высвобождения (первая суспензия), включающий:

30 введение в дельтовидную мышцу пациента первой реинициирующей ударной дозы, содержащей около 156 мг палиперидона пальмитата, или второй инъекционной суспензии палиперидона пальмитата пролонгированного действия (вторая суспензия) в период от 8 месяцев до 11 месяцев включительно после введения первой дозы первой суспензии;

введение в дельтовидную мышцу пациента второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии, содержащей около 156 мг палиперидона пальмитата, примерно через 8 дней (± 4 дня) после введения первой реиницирующей ударной дозы второй суспензии; и

5 введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента поддерживающей дозы первой суспензии, содержащей от около 1092 мг до около 1560 мг палиперидона пальмитата, примерно через 1 месяц (± 7 дней) после введения второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии.

10 5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что первая доза первой суспензии содержит около 1092 мг палиперидона пальмитата, а поддерживающая доза первой суспензии содержит около 1092 мг палиперидона пальмитата.

15 6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что первая доза первой суспензии содержит около 1560 мг палиперидона пальмитата, а поддерживающая доза первой суспензии содержит около 1560 мг палиперидона пальмитата.

20 7. Способ введения палиперидона пальмитата нуждающемуся в этом пациенту, которому была введена первая доза первой инъекционной суспензии палиперидона пальмитата пролонгированного высвобождения (первая суспензия), включающий:

(1) введение в дельтовидную мышцу пациента первой реиницирующей дозы, содержащей около 234 мг палиперидона пальмитата, или второй инъекционной суспензии пролонгированного действия палиперидона пальмитата (вторая суспензия) в период более 11 месяцев после введения первой дозы первой суспензии;

25 (2) введение в дельтовидную мышцу пациента второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии, содержащей около 156 мг палиперидона пальмитата, примерно через 8 дней (± 4 дня) после введения первой реиницирующей ударной дозы второй суспензии;

30 (3) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента первой реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии, содержащей около 39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, примерно через 1 месяц (± 7 дней) после введения второй реиницирующей ударной дозы второй суспензии;

(4) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента второй реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии, содержащей от около

39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, примерно через 1 месяц (± 7 дней) после введения первой реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии;

(5) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента третьей реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии, содержащей от около

5 39 мг до около 234 мг палиперидона пальмитата, примерно через 1 месяц (± 7 дней) после введения второй реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии; и

(6) введение в дельтовидную мышцу или ягодичную мышцу пациента поддерживающей дозы первой суспензии, содержащей от около 1092 мг до около 1560 мг палиперидона пальмитата, примерно через 1 месяц (± 7 дней) после введения
10 третьей реиницирующей поддерживающей дозы второй суспензии.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что первая доза первой суспензии содержит около 1092 мг палиперидона пальмитата, а поддерживающая доза первой суспензии содержит около 1092 мг палиперидона пальмитата.

15

9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что первая доза первой суспензии содержит около 1560 мг палиперидона пальмитата, а поддерживающая доза первой суспензии содержит около 1560 мг палиперидона пальмитата.

20 10. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что первую дозу первой суспензии и поддерживающую дозу первой суспензии вводят в ягодичную мышцу.

25 11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент нуждается в лечении психоза, шизофрении, шизоаффективного расстройства, шизофреноподобного расстройства или биполярного расстройства.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что пациент нуждается в лечении шизофрении.

30

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что первая суспензия содержит:

от около 280 мг/мл до около 350 мг/мл палиперидона пальмитата;

от около 8 мг/мл до около 12 мг/мл смачивающего агента;

один или более буферных агентов;
от около 65 до около 85 мг/мл суспендирующего агента; и
воду, сколько потребуется для доведения до 100%.

5 14. Способ по п. 13, в котором первая суспензия имеет рН от около 6,0 до около 8,0.

15. Способ по п. 13 или п. 14, в котором один или более буферных агентов содержат моногидрат лимонной кислоты, моногидрат дигидрофосфата натрия, безводный динатрия гидрофосфат или гидроксид натрия.

10

16. Способ по п. 13, в котором первая суспензия включает:
около 312 мг/мл палиперидона пальмитата;
около 10 мг/мл полисорбата 20; и
около 75 мг/мл полиэтиленгликоля 4000.

15

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что вторая суспензия содержит:

от около 140 мг/мл до около 180 мг/мл палиперидона пальмитата;

от около 8 мг/мл до около 16 мг/мл смачивающего агента;

20

один или более буферных агентов;

от около 20 мг/мл до около 40 мг/мл суспендирующего агента; и

воду, сколько потребуется для доведения до 100%.

18. Способ по п. 17, в котором вторая суспензия имеет рН от около 6,0 до около 8,0.

25

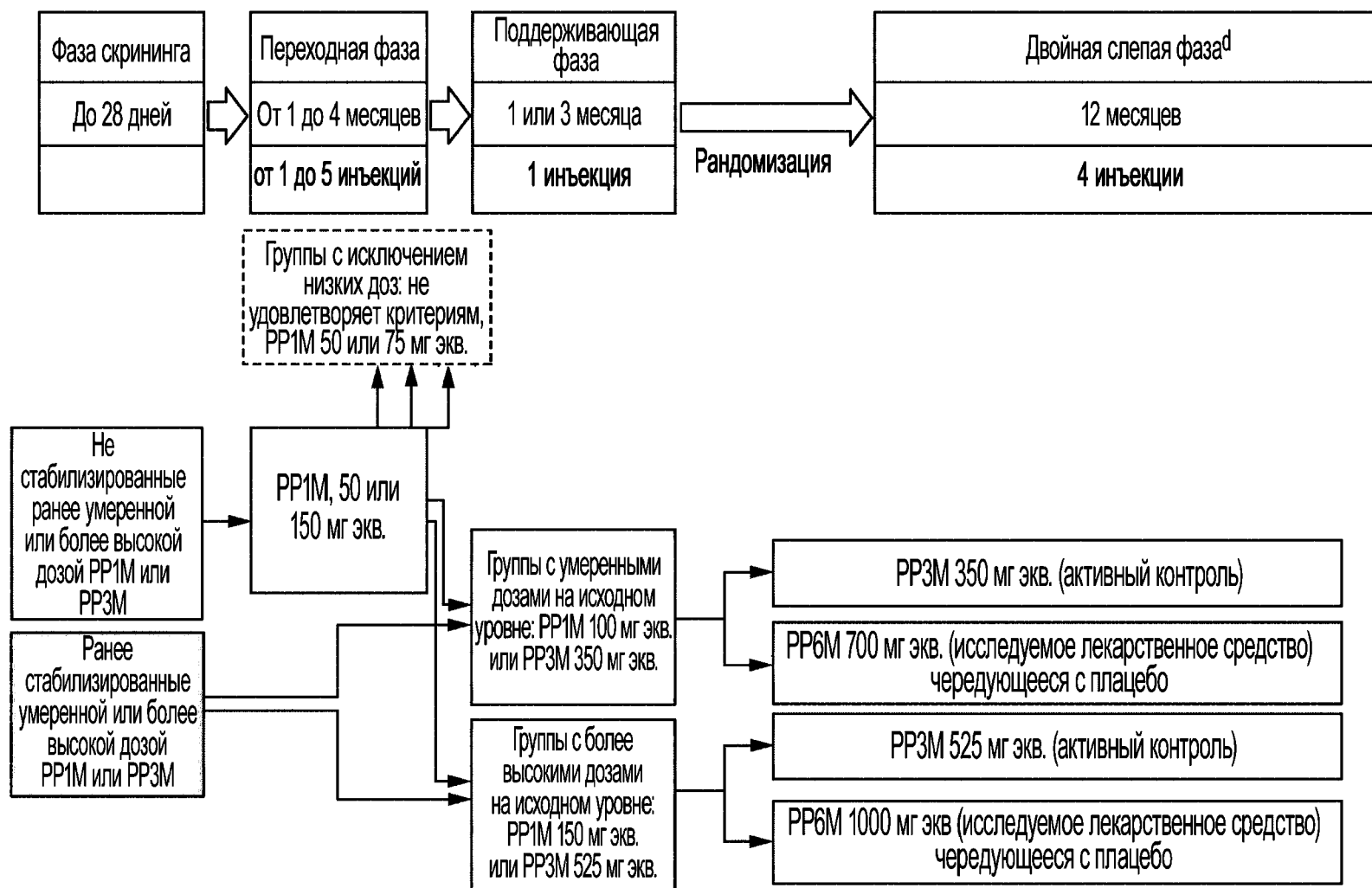
19. Способ по п. 17 или п. 18, в котором один или более буферных агентов содержат моногидрат лимонной кислоты, моногидрат дигидрофосфата натрия, безводный динатрия гидрофосфат или гидроксид натрия.

30 20. Способ по п. 17, в котором вторая суспензия включает:

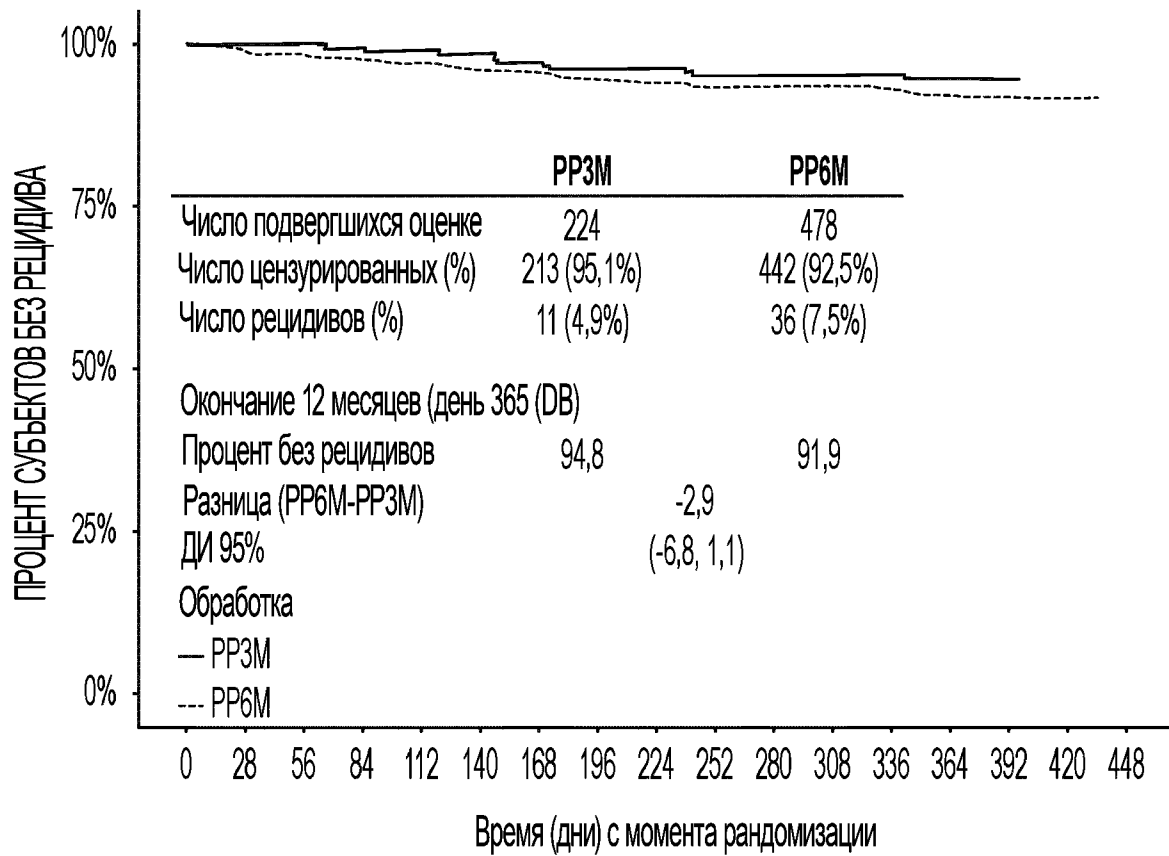
около 156 мг/мл палиперидона пальмитата;

около 12 мг/мл полисорбата 20; и

около 30 мг/мл полиэтиленгликоля 4000.



ФИГ. 1



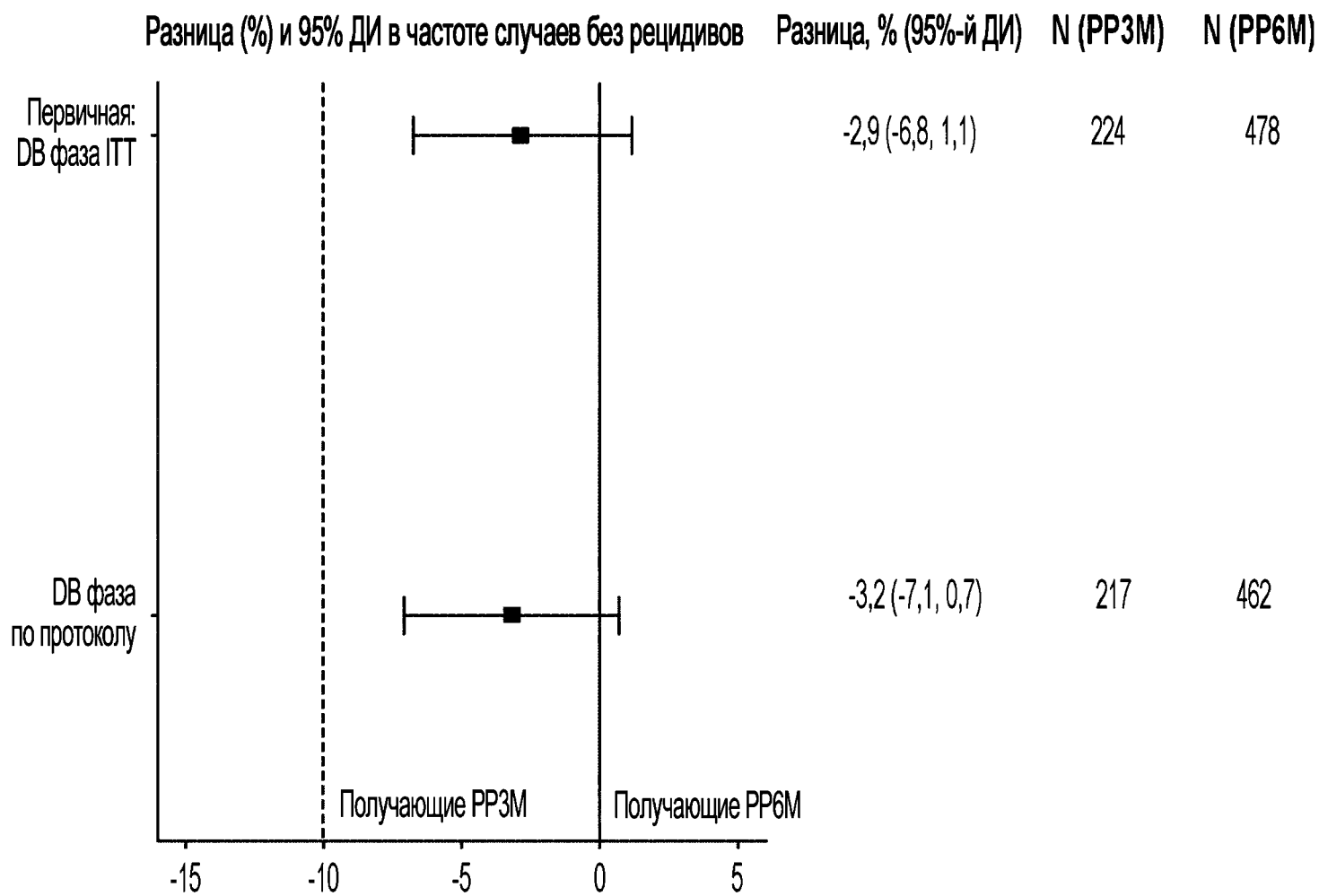
Число оставшихся субъектов

PP3M	224	223	221	219	215	211	205	200	196	193	193	193	193	160	1	0	0
PP6M	478	471	465	457	447	440	436	417	408	404	403	399	393	328	1	1	0

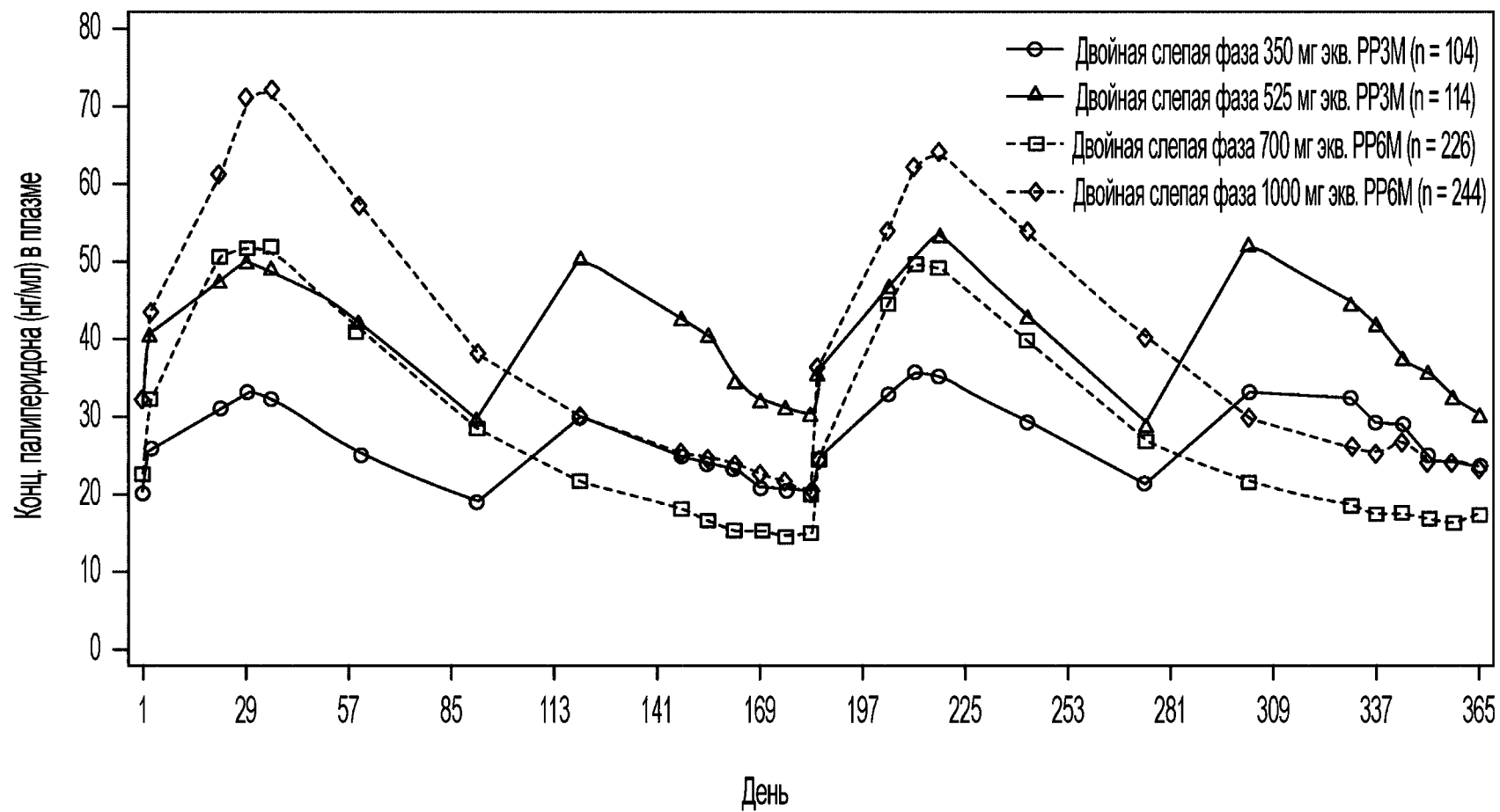
Общее число субъектов с рецидивом

PP3M	0	0	0	1	2	3	6	8	8	10	10	10	10	11	11	11	11
PP6M	0	3	8	11	13	18	20	25	27	29	29	29	32	35	36	36	36

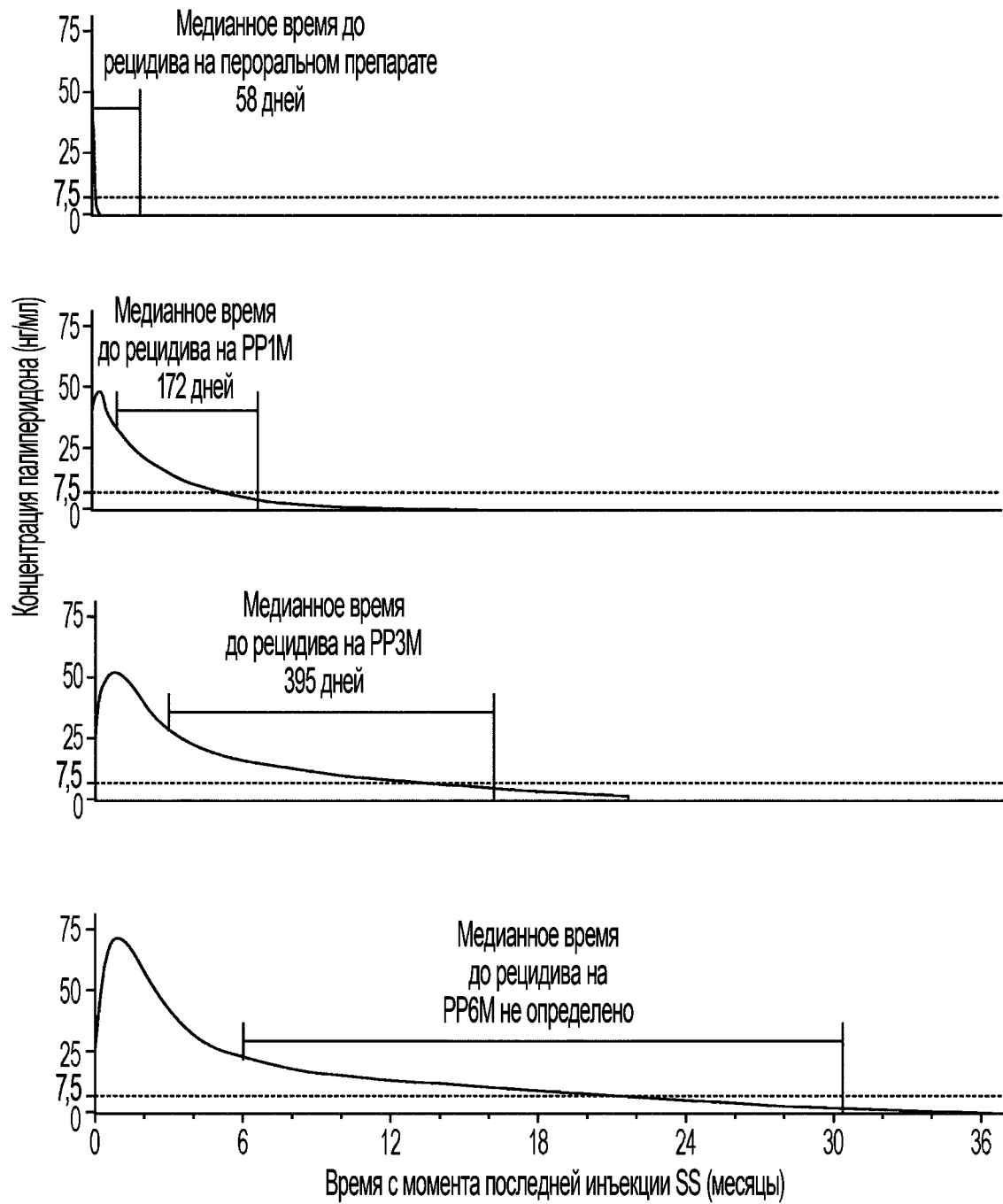
ФИГ. 2



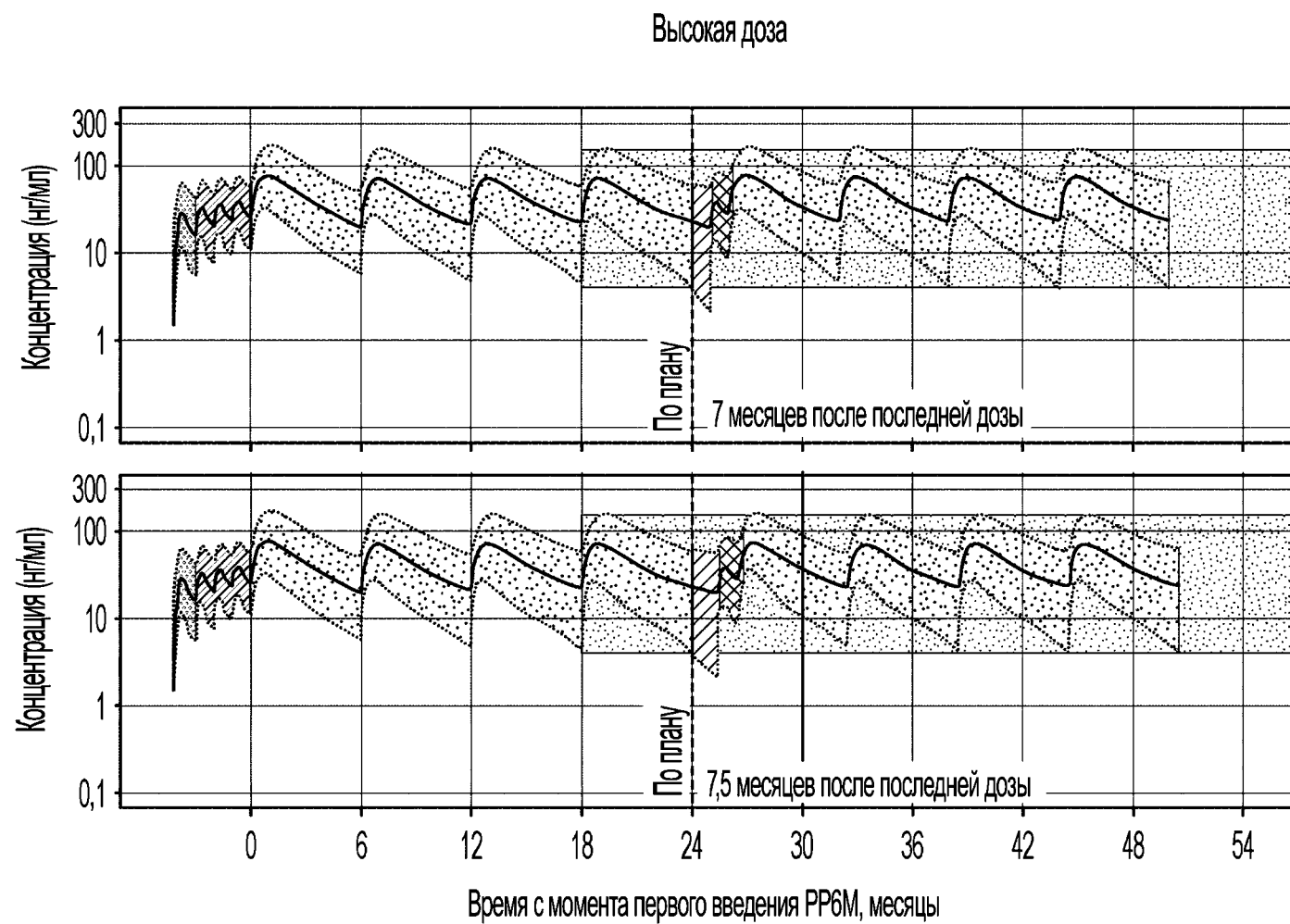
ФИГ. 3



ФИГ. 4

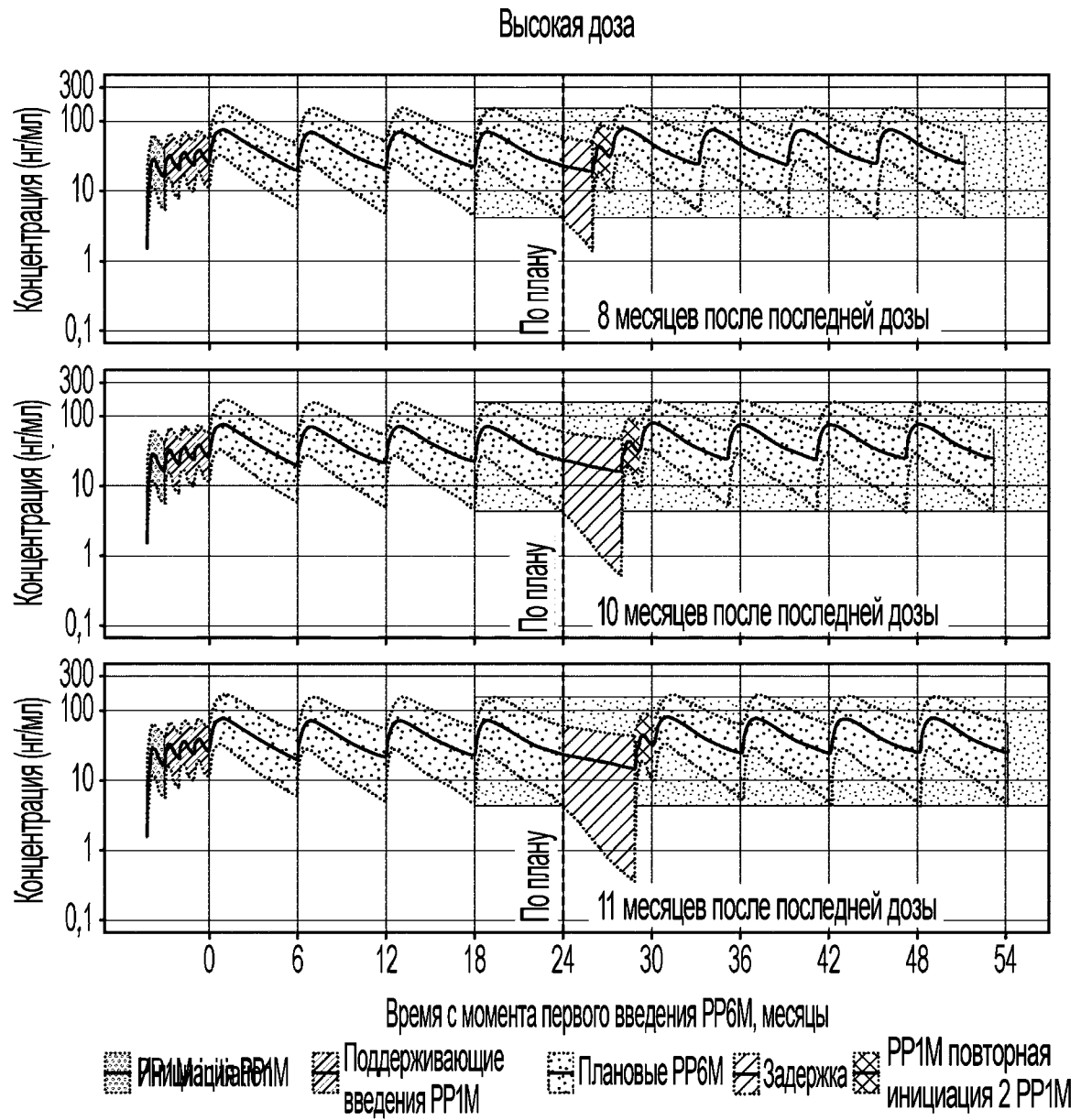


ФИГ. 5

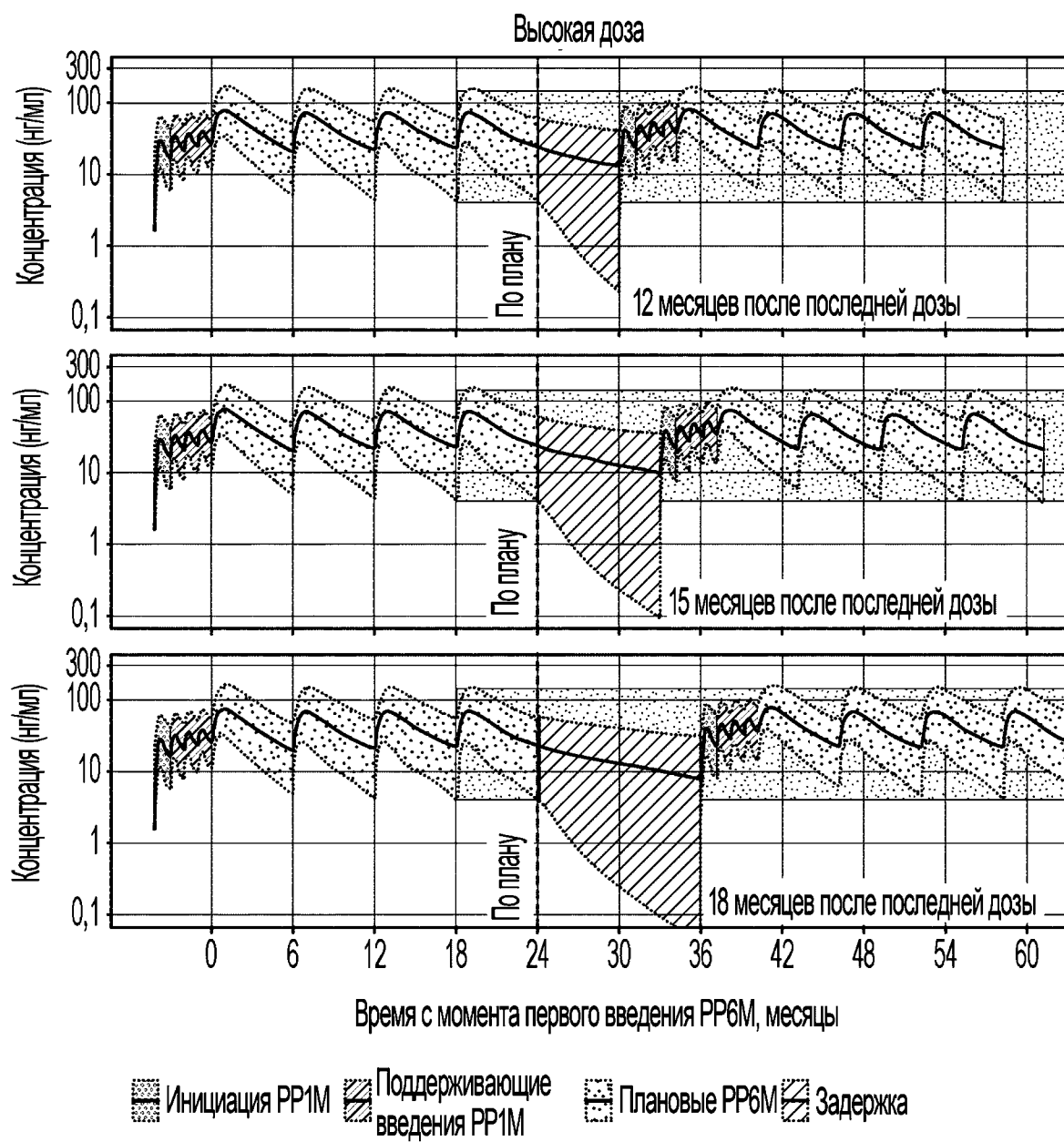


Инициация РР1М
 Поддерживающие введения РР1М
 Плановые РР6М
 Задержка
 РР1М повторная инициация 1 РР1М

ФИГ. 6

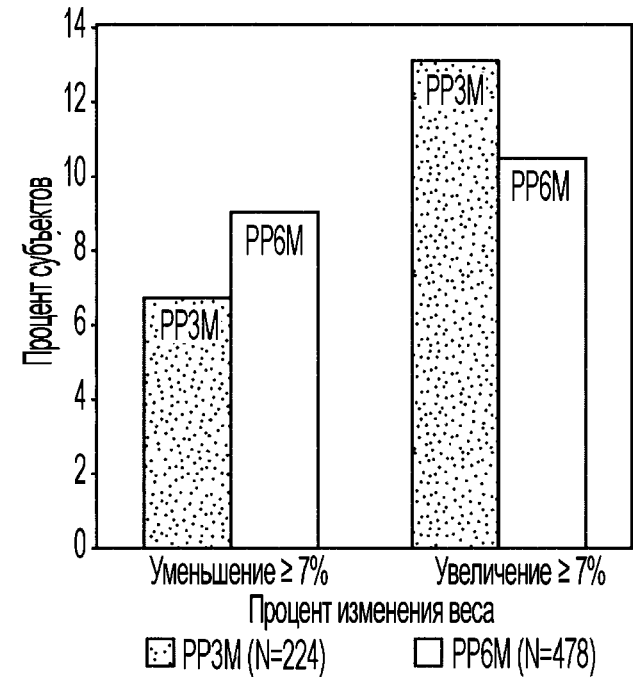
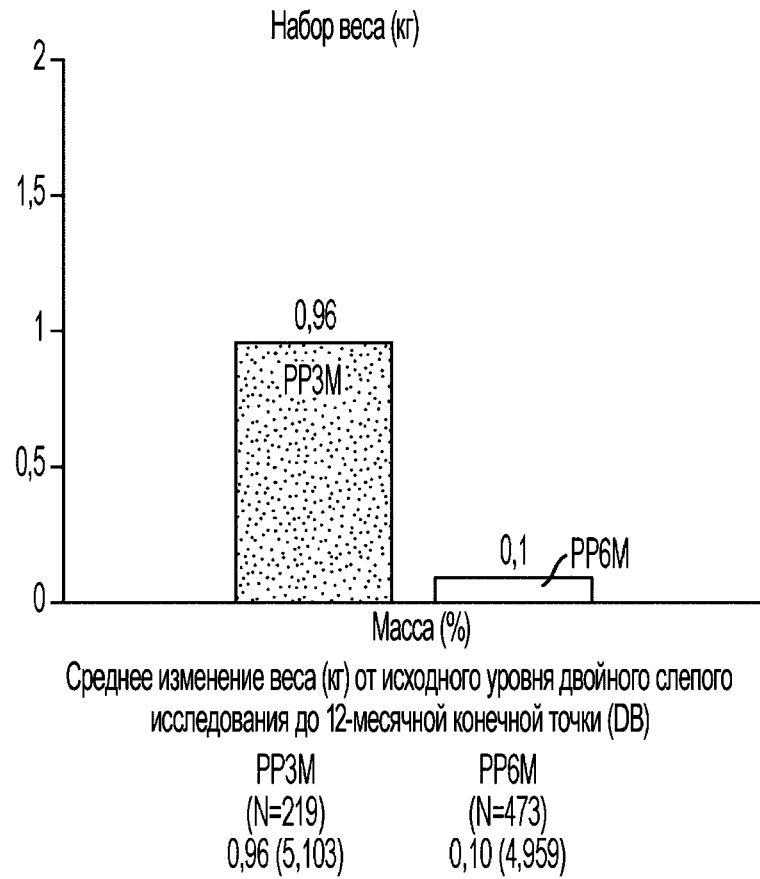


ФИГ. 7



ФИГ. 8

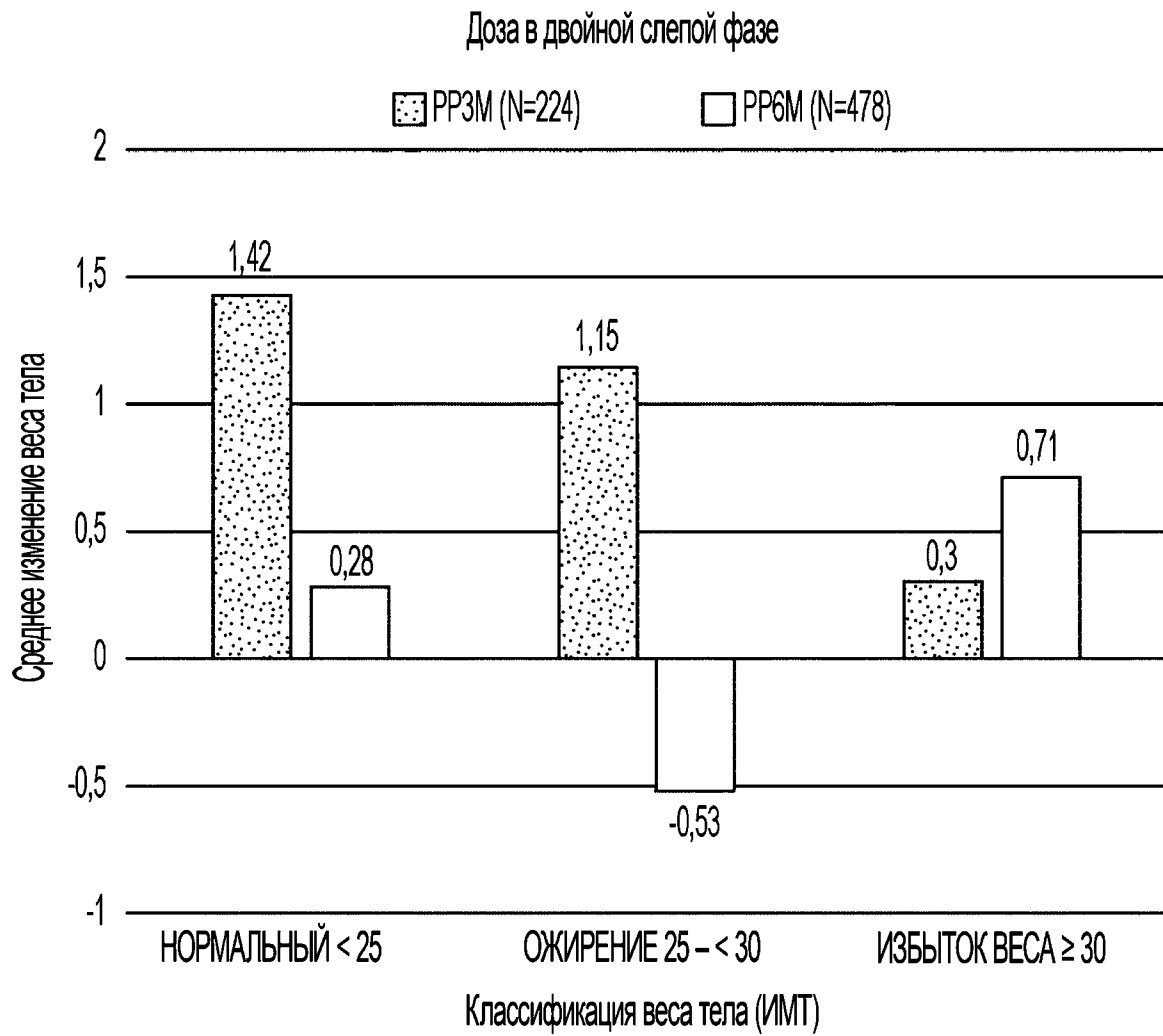
Вес: Среднее изменение и отклонение от исходного уровня DB



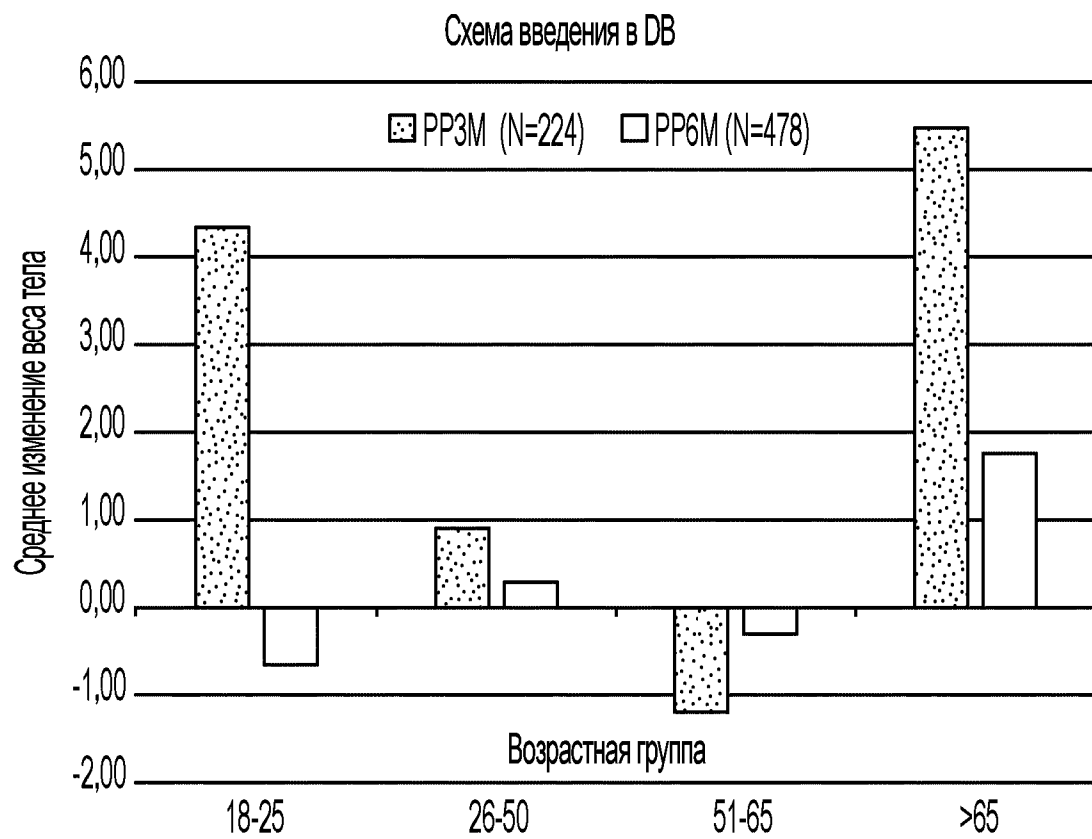
Количество субъектов с отклоняющимся от нормы процентным изменением веса относительно исходного уровня (DB) в конечной точке (DB)

	PP3M (N=224)	PP6M (N=478)
Уменьшение $\geq 7\%$	15 (6,8%)	43 (9,1%)
Увеличение $\geq 7\%$	29 (13,2%)	50 (10,6%)

ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11