

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **020697**(13) **B3**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.01.30

(51) Int. Cl. **A61K 31/519** (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(45) Дата публикации и выдачи патента с ограничением
2023.03.17

(21) Номер заявки
201070757

(22) Дата подачи заявки
2008.12.17

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ ПАЛИПЕРИДОНА ПАЛЬМИТАТА

(31) **61/014,918; 61/120,276**

(32) **2007.12.19; 2008.12.05**

(33) **US**

(43) **2011.02.28**

(86) **PCT/EP2008/067738**

(87) **WO 2009/080651 2009.07.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
**Вермелен Ан Маргрит Корнелия,
Ваутерс Альфонс Жанна (BE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А., Фелицына С.Б. (RU)**

(56) REVILL P. ET AL.: "Paliperidone - Antipsychotic agent, treatment of bipolar disorder, dual dopamine D2/5-HT2A receptor antagonist". DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 31, no. 7, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 579-584, XP008096915, ISSN: 0377-8282, page 580, left-hand column, last paragraph

CLETON A. ET AL.: "Effects of renal impairment on the pharmacokinetic profile of paliperidone extended-release tablets". CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 81, no. Suppl. 1, 1 March 2007 (2007-03-01), page S63, XP009114090, ISSN: 0009-9236, the whole document

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения психиатрического пациента, включающему:
(1) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента первой насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 100 мг-экв. до приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, в первый день лечения; (2) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента второй насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 100 мг-экв. до приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, между 6 и 10 днями лечения; и (3) внутримышечное введение в область дельтовидной или ягодичной мышц пациента поддерживающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 25 мг-экв. до приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением в период примерно между 34 и 38 днями лечения. Способ обеспечивает достижение оптимального концентрационно-временного профиля палиперидона в плазме крови.

B3**020697****020697****B3**

Область изобретения

Настоящее изобретение имеет отношение к способу лечения пациентов, нуждающихся в назначении длительно действующих инъекционных лекарственных форм палиперидона пальмитата.

Предпосылки создания изобретения

Назначение антипсихотических лекарственных средств является базовым принципом лечения шизофрении, шизоаффективных расстройств и шизофрениформных нарушений. Широко применяемые в настоящее время антипсихотические средства вошли в клиническую практику в середине 1950-х годов. Такие традиционные препараты, иначе называемые препаратами первого поколения, обычно эффективны при лечении положительных симптомов шизофрении, однако в меньшей степени способны облегчать отрицательные симптомы или когнитивные расстройства, сопровождающие это заболевание. Атипичные антипсихотики, или препараты второго поколения, характерными представителями которых являются рисперидон и оланзапин, были разработаны в 1990-х годах, и в целом отличаются эффективностью в отношении как положительных, так и отрицательных симптомов шизофрении.

Палиперидона пальмитат представляет собой эфир пальмитиновой кислоты палиперидона (9-гидроксирисперидона), моноаминергический антагонист дофамина D₂ и серотонина (5-гидрокситриптамина типа 2A), характерный для атипичных антипсихотических препаратов второго поколения. Палиперидон является основным активным метаболитом рисперидона. Палиперидон с длительным высвобождением (ER), пероральный палиперидон с осмотически контролируемым высвобождением (OROS) в таблетированной форме распространяется в США для лечения шизофрении и поддержания терапевтического эффекта.

Палиперидона пальмитат разрабатывается в форме инъекционной водной наносuspension длительного действия для внутримышечного введения (в/м), предназначенной для лечения шизофрении и других заболеваний, при которых обычно применяются антипсихотические средства. В связи с крайне низкой растворимостью в воде, эфиры палиперидона, такие как палиперидона пальмитат, очень медленно растворяются после внутримышечного введения и, подвергаясь гидролизу с образованием палиперидона, поступают в системное кровообращение.

У многих пациентов с подобными психическими заболеваниями назначение имеющихся в наличии пероральных антипсихотических препаратов способствует достижению стабилизации симптомов. Однако, согласно существующим оценкам, до 75% пациентов испытывает трудности в необходимости ежедневного приема препарата по графику, т.е. имеют проблемы с соблюдением предписанного лечебного режима. Проблемы соблюдения предписанного лечебного режима часто становятся причиной ухудшения симптоматики, недостаточной эффективности проводимого лечения, частых обострений заболевания, ведущих к повторным госпитализациям, а также неспособности пациентов пользоваться преимуществами реабилитационных и психосоциальных терапевтических программ.

Инъекции палиперидона пальмитата были разработаны в целях достижения стабильных концентраций палиперидона в плазме крови пациентов при однократном ежемесячном введении препарата, что в значительной степени улучшит соблюдение режима приема препарата в предписанной дозе. Препарат палиперидона пальмитата был разработан в форме водной наносuspension, формула которой защищена патентами США 6577545 и 6555544. Однако при анализе данных, полученных в ходе клинических испытаний препарата, выяснилось, что абсорбция палиперидона после его инъекционного введения представляет собой более сложный, чем ожидалось, процесс. Кроме того, было обнаружено, что достижение уровня палиперидона в плазме крови, потенциально способного оказывать терапевтический эффект, зависит от места инъекционного введения препарата, влияющего на достижение его равновесной концентрации. В связи с тем, что обеспечение оптимального концентрационно-временного профиля препарата в плазме крови является сложной, но исключительно важной задачей при лечении пациентов палиперидоном, существует необходимость в разработке такого режима дозирования препарата, который позволил бы достичь этой цели у пациентов, нуждающихся в лечении.

Краткое описание изобретения

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предоставляется способ лечения психиатрического пациента, включающий:

- (1) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента первой насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 100 мг-экв. до приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, в первый день лечения;
- (2) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента второй насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 100 мг-экв. до приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, между 6 и 10 днями лечения; и
- (3) внутримышечное введение в область дельтовидной или ягодичной мышц пациента поддерживающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 25 мг-экв. до приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением в период примерно между 34 и 38 днями лечения.

Предпочтительно, дополнительно ежемесячно вводят поддерживающую дозу палиперидона пальмитата в виде состава с длительным высвобождением в область дельтовидной или ягодичной мышц пси-

100 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, примерно на 36 день лечения.

Также, в предпочтительном варианте осуществления, состав с длительным высвобождением обеспечивает высвобождение на протяжении периода в 1 месяц.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показано соотношение наблюдаемой фармакокинетики плазменной концентрации палиперидона в сравнении с результатами анализа популяционной фармакокинетической модели при введении палиперидона пальмитата в дозе 150 мг-экв. в дельтовидную мышцу на день 1 с последующим введением 25 мг-экв. либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцы на 8, 36 и 64 дни.

На фиг. 2 показано соотношение наблюдаемой фармакокинетики плазменной концентрации палиперидона в сравнении с результатами анализа популяционной фармакокинетической модели при введении палиперидона пальмитата в дозе 150 мг-экв. в дельтовидную мышцу на день 1 с последующим введением 100 мг-экв. либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцы на 8, 36 и 64 дни.

На фиг. 3 показано соотношение наблюдаемой фармакокинетики плазменной концентрации палиперидона в сравнении с результатами анализа популяционной фармакокинетической модели при введении палиперидона пальмитата в дозе 150 мг-экв. в дельтовидную мышцу на день 1 с последующим введением 150 мг-экв. либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцы на 8, 36 и 64 дни.

Подробное описание

На основе широкого анализа клинических данных авторы изобретения обнаружили, что в связи с ограничениями абсорбции палиперидона пальмитата, связанными с его низкой растворимостью, его кинетическая кривая имеет U-образную форму, и период полувыведения определяется коэффициентом скорости абсорбции. Кроме того, объем введенного лекарственного препарата также оказывает влияние на коэффициент скорости абсорбции. Также было обнаружено, что инъекция в дельтовидную мышцу приводит к более стремительному увеличению исходной плазменной концентрации, способствуя быстрому достижению потенциальных терапевтических концентраций. Следовательно, для обеспечения быстрого достижения терапевтических концентраций палиперидона у пациентов предпочтительнее осуществлять инъекции начальной насыщающей дозы палиперидона пальмитата в дельтовидные мышцы. Насыщающая доза должна составлять примерно от 100 до 150 мг-экв. палиперидона в форме палиперидона пальмитата. После первой или, что более предпочтительно, после второй насыщающей инъекционной дозы у пациентов будет достигаться стабильный уровень концентрации палиперидона в плазме крови, после чего дальнейшие инъекции могут выполняться либо в область дельтовидной, либо в область ягодичной мышцы. Однако предпочтительно, чтобы дальнейшие инъекции пациенты получали в область ягодичных мышц.

С учетом перечисленных результатов исследований, рекомендованный режим дозирования у пациентов в целях достижения терапевтического уровня палиперидона в плазме крови предполагает, что пациенты должны получать первую дозу палиперидона пальмитата в первый день лечения с последующим введением второй дозы препарата в период между 6 и 10 днями лечения, а затем третью дозу - в период между 34 и 38 днями лечения или с месячным интервалом ± 7 дней после второй дозы. Более предпочтительно, чтобы пациентам назначалась первая доза в 1 день, вторая доза - на 8 день, а третья доза приблизительно на 36 день лечения или примерно с месячным интервалом ± 3 дня после второй дозы. Первые две дозы предпочтительнее вводить в дельтовидную мышцу. Впоследствии палиперидона пальмитат необходимо назначать в виде инъекций примерно с месячным интервалом (например, ежемесячно ± 7 дней или приблизительно один раз каждые четыре недели). Для достижения терапевтической концентрации палиперидона в плазме крови в первый день лечения необходимо назначать по меньшей мере дозу, равную 150 мг-экв. палиперидона в форме палиперидона пальмитата. Предпочтительно, чтобы первые две дозы являлись насыщающими и составляли примерно от 100 до 150 мг-экв. палиперидона в форме эфира палиперидона пальмитата, для того чтобы обеспечивалось достижение терапевтической концентрации палиперидона в плазме крови пациента. Последующие дозы будут снижены до уровня терапевтических поддерживающих доз, составляющих примерно от 25 до 150 мг-экв. в месяц (± 7 дней). Предпочтительно, чтобы поддерживающая доза составляла примерно от 25 до 100 мг-экв.; еще более предпочтительно, чтобы поддерживающая доза составляла примерно от 25 до 75 мг-экв.; и наиболее предпочтительно, чтобы поддерживающая доза первоначально составляла около 50 мг-экв., но в то же время еще более предпочтительно, чтобы поддерживающая доза первоначально составляла около 75 мг-экв., которая вводится внутримышечно в дельтовидную или ягодичную мышцы, тем не менее, более предпочтительно, чтобы введение осуществлялось в область ягодичной мышцы. Специалисту в данной области будет очевидно, что поддерживающая доза может быть увеличена или уменьшена в зависимости от состояния пациента (отклика на препарат и функций почек).

Поскольку палиперидон главным образом выводится почками, суммарное воздействие палиперидона будет более высоким у пациентов с нарушением функций почек для введения в/м инъекций палиперидона пальмитата. Пациенты с нарушением функций почек нуждаются в коррекции насыщающих доз с учетом более высокого уровня суммарного воздействия лекарственных препаратов у таких пациентов. У пациентов с нарушением функций почек насыщающая доза должна быть снижена до 75 мг-экв. при на-

значении двух первых насыщающих доз. Поддерживающая доза должна варьировать в пределах примерно от 25 до 75 мг-экв., или более предпочтительно в пределах примерно от 25 до 50 мг-экв. Эти дозы должны назначаться в 1 день лечения с последующим введением второй дозы препарата в период между 6 и 10 днями лечения, а затем третьей дозы - в период между 34 и 38 днями лечения. Более предпочтительно, чтобы пациентам назначалась первая доза в 1 день, вторая доза - на 8 день, а третья доза - приблизительно на 36 день лечения. Первые две дозы предпочтительнее вводить в дельтовидную мышцу. Впоследствии палиперидона пальмитат необходимо назначать в виде инъекций примерно с месячным интервалом (например, ежемесячно ± 7 дней или приблизительно один раз каждые четыре недели). Для целей настоящей патентной заявки функция почек оценивается на основании анализа скорости клубочковой фильтрации (СКФ), обычно оцениваемой по выведению (клиренсу) креатинина (наилучшим образом определяемому по моче, собираемой в течение 24 ч). Клиренс креатинина может оцениваться по методу Кокрофта-Гаулта, основанного на определении сывороточного уровня креатинина, как это описывается в Prediction of creatinine clearance from serum creatinine (Nephron 1976; том 16, с. 31-41). Пациенты с нарушением функций почек средней степени тяжести имеют клиренс креатинина в пределах от 50 до <80 мл/мин.

Рекомендуется, чтобы вторая начальная доза палиперидона пальмитата назначалась примерно через неделю (6-10 дней) после первой дозы. Во избежание пропуска дозы вторая инъекция может назначаться за 2 дня до наступления или в течение 2 дней после наступления недельного срока. Аналогично, назначение третьей и последующих инъекций, следующих за начальным периодом терапии, рекомендуется осуществлять ежемесячно. Во избежание пропуска ежемесячной дозы инъекции могут назначаться пациентам за 7 дней до наступления или в течение 7 дней после наступления ежемесячного срока.

По истечении начального периода терапии рекомендуется придерживаться ежемесячного режима назначения палиперидона пальмитата. Если с момента последней инъекции прошло менее 6 недель, то необходимо как можно быстрее назначить ранее определенную дозу препарата, продолжая в дальнейшем инъекционное введение препарата с интервалом в один месяц.

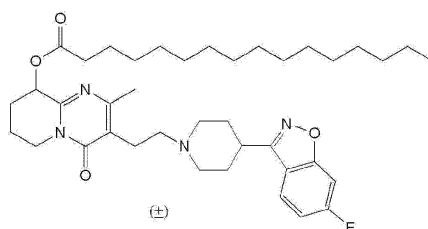
Если с момента последней инъекции прошло более 6 недель, необходимо заново провести начальную терапию в тех же дозировках, которые ранее привели к стабилизации состояния пациента, при этом при введении препарата необходимо следовать следующим принципам: 1) по возможности, как можно раньше начать инъекционное введение препарата в дельтовидную мышцу, впоследствии 2) повторить инъекцию в дельтовидную мышцу через одну неделю, а также 3) возобновить инъекции либо в область дельтовидной, либо в область ягодичной мышцы с ежемесячными интервалами.

Если с момента последней инъекции прошло более 6 месяцев, то рекомендуется возобновить назначение препарата в дозах, описанных выше.

Кроме того, в данной популяции пациентов для обеспечения достижения терапевтической концентрации палиперидона в необходимых временных рамках также требуется учет двух связанных друг с другом параметров, таких как длина инъекционной иглы и индекс массы тела (ИМТ). Пациенты с высоким ИМТ имеют более низкую концентрацию палиперидона в плазме крови и демонстрируют сниженную отвечаемость на проводимое лечение. Сниженная начальная концентрация препарата в плазме пациентов с высоким ИМТ с наибольшей вероятностью связана с ненамеренным частичным или полным инъецированием препарата в жировую ткань вместо глубокого внутримышечного введения. Однако как только достигается стабильный уровень концентрации препарата в плазме, ИМТ уже более не оказывает влияния ни на концентрацию в плазме крови, ни на клиническую эффективность препарата. На основании этих наблюдений было определено, что для пациентов с весом <90 кг <для достижения мышечной ткани при выполнении инъекции в область дельтовидной мышцы адекватно использование иглы длиной 2,54 см предпочтительным поперечным сечением 23 калибра. Однако для пациентов с высоким ИМТ, с весом ≥ 90 кг для инъекций в область дельтовидной мышцы следует использовать иглы длиной 3,8 см. Для выполнения инъекций в область ягодичных мышц необходимо использовать иглы длиной 3,8 см. Предпочтительно, чтобы игла длиной 3,8 см имела сечение 22 калибра.

Эфиры палиперидона являются психотропными агентами, относящимися к производным бензисоксазола, которые состоят из смеси рацематов (+)- и (-)-палиперидона, которая описывается в патенте США 5254556 (включен в текст настоящего документа путем ссылки на него). Химическое название палиперидона пальмитата: $(\pm)$ -3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензисоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиридин-9-ил гексадеканат.

Структурная формула:



Эфиры палиперидона могут комбинироваться с инертными наполнителями в составе инъекционных лекарственных форм, как это описывается в патентах США 5254556 и 6077843 (включены в текст настоящего документа путем ссылок на них). Инъекционные лекарственные формы могут создаваться на основе водных носителей.

В настоящее время считается предпочтительным назначать палиперидона пальмитат однократно ежемесячно в форме водных депо. Соответствующие лекарственные формы, способные выполнять роль водных депо, описаны в патенте США 6077843 (включен в текст настоящего документа путем ссылки на него). Такие лекарственные формы на водной основе, предпочтительно, могли бы являться суспензиями наночастиц, в которых наночастицы имели бы средний размер приблизительно от порядка 100 нм до менее 2000 нм. Предпочтительно, чтобы наночастицы имели бы средний размер (d50) приблизительно от 1600 до 400 нм и наиболее предпочтительно от 1400 до 900 нм. Предпочтительно, чтобы d90 был бы менее 5000 нм и еще более предпочтительно менее 4400 нм. Как используется в контексте настоящего документа, эффективный средний размер частиц (d50) менее 2000 нм означает, что как минимум 50% частиц имеет диаметр менее 2000 нм, определяемый способами, используемыми в данной области, такими как седиментационное фракционирование в полевом потоке при наличии поля, фотонная корреляционная спектроскопия. В отношении эффективного среднего размера частиц является предпочтительным, чтобы по меньшей мере 90% частиц имели размер менее 5000 нм. Наиболее предпочтительно, чтобы 90% частиц имели размер менее 4400 нм.

Соответствующие лекарственные формы, способные выполнять роль водных депо наночастиц, описаны в патенте США 6555544 (включен в текст настоящего документа путем ссылки на него). В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения лекарственная форма включала бы в своем составе наночастицы, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент, а также дополнительно, но не обязательно, один или два ингредиента, отобранных из группы консервантов, буферов и агентов, поддерживающих изотоничность раствора.

Как представляется, наилучшими поверхностными модификаторами являются те, которые физически присоединяются к поверхности активного агента, но химически не связываются с ним.

Подходящие поверхностные модификаторы предпочтительно могут быть выбраны из числа известных в фармацевтике органических и неорганических инертных наполнителей. Такие инертные наполнители включают разнообразные полимеры, олигомеры с низкой молекулярной массой, природные продукты и поверхностно-активные вещества. Предпочтительные поверхностные модификаторы включают неионные и анионные поверхностно-активные вещества. Примеры инертных наполнителей: желатин, казеин, лецитин (фосфатиды), аравийскую камедь, холестерин, трагакант, стеариновую кислоту, бензалкония хлорид, кальция стеарат, глицерина моностеарат, глицерилмоностеарат, цетостеариловый спирт, эмульсионный воск цетомакрогол, эфиры сорбитана, алкильные эфиры полиэтиленоксида, например, эфиры макрогола, такие как цетомакрогол 1000, производные полиоксиэтиленового касторового масла, полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирной кислоты, например, коммерчески доступные TWEENS™, полиэтиленгликоли, стеараты полиэтиленоксида, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу фталат, аморфную целлюлозу, алюминат кремния и магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт (ПВС), полоксамеры, тилоксапол и поливинилпирролидон (ПВП). Большинство из этих инертных наполнителей детально описано в сборнике "Handbook of Pharmaceutical Excipients", опубликованном The American Pharmaceutical Association совместно The Pharmaceutical Society of Great Britain в Pharmaceutical Press, 1985. Поверхностные модификаторы коммерчески доступны и/или могут быть приготовлены с использованием способов, используемых специалистами. Могут использоваться комбинации двух или более поверхностных модификаторов.

Наиболее предпочтительные поверхностные модификаторы включают поливинилпирролидон; тилоксапол; полоксамеры, такие как PLURONIC™. F68, F108 и F127, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида, выпускаемые компанией BASF; полоксамины, такие как TETRONIC™ 908 (T908) являющийся тетрафункциональным блок-сополимером, образующимся в результате последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину, который производится компанией BASF; декстран; лецитин; Аэрозоль ОТ™ (AOT), который является диэтилгексильным эфиром сульфосукцината натрия, выпускаемым компанией Cytec Industries; DUPONOL™ P представляет собой лаурилсульфат натрия, выпускаемый компанией DuPont; TRITON™ X-200, являющийся полиэфиром алкиларилсульфоната, выпускаемый фирмой Rohm and Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 и 80, являющиеся полиоксиэтиленовыми эфирами сорбита и жирных кислот, выпускаемые компанией ICI Speciality Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 и 80 представляют собой эфиры сорбита и жирных кислот; ARLACEL™ 20, 40, 60 и 80 представляют собой эфиры сорбита и жирных кислот, выпускаемые компанией Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 и 934 являются полиэтиленгликолями, выпускаемыми компанией Union Carbide; CRODESTA™ F110 представляет собой смесь стеарата и дистеарата сахарозы, выпускается компанией Croda Inc.; CRODESTA™ SL-40 также производится компанией Croda, Inc.; гексидецил

триметил хлорида аммония (СТАС); бычий сывороточный альбумин и SA90HCO, имеющий формулу $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHON)_4CH_2OH)_2$. Наиболее подходящие поверхностные модификаторы - тилоксапол и полоксамер, предпочтительнее Pluronic.TM. F108 и Pluronic.TM. F68. Pluronic.TM. F108 соответствует полоксамеру 338 и представляет собой полиоксиэтилен, блок-сополимер полиоксипропилена, в целом соответствующий формуле $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$, где средние значения x , y и z , соответственно, 128, 54 и 128. Другие коммерческие названия полоксамера 338 включают Hodag NONIONIC™ 1108-F, производимый компанией Hodag, и SYNPERONIC™ PE/F108, выпускаемый ICI Americas.

Оптимальное соотношение палиперидона пальмитата и поверхностного модификатора зависит от разнообразных параметров. Оптимальное количество поверхностного модификатора может зависеть, например, от типа выбранного модификатора, критической концентрации мицелл модификатора, в случае если он формирует мицеллы, площадь поверхности антипсихотического агента и т.д. Количество специфического поверхностного модификатора предпочтительно варьирует от 0,1 до 1 мг на квадратный метр площади поверхности палиперидона пальмитата. В случае палиперидона пальмитата (9-гидроксириперидона пальмитата) является предпочтительным использование PLURONTC™ F108 в качестве поверхностного модификатора, при этом предпочтительным является весовое соотношение обоих ингредиентов, приблизительно равное 6:1.

Частицы, в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены способом, включающим этапы диспергирования палиперидона пальмитата в жидкой дисперсионной среде и применения механических средств в присутствии среды для измельчения в целях уменьшения размеров частиц антипсихотического агента до среднего эффективного размера менее 2000 нм. Размеры частиц могут быть уменьшены в присутствии поверхностного модификатора. В противном случае частицы могут вступать в контакт с поверхностным модификатором после измельчения.

В целом, процедура приготовления частиц согласно настоящему изобретению включает: (а) получение палиперидона пальмитата в тонкоизмельченной форме; (b) добавление тонкоизмельченного палиперидона пальмитата к жидкой среде для образования предварительной смеси; и (с) обработку предварительной смеси механическими средствами в присутствии среды для измельчения для уменьшения среднего эффективного размера частиц.

Тонкоизмельченный палиперидона пальмитат может быть приготовлен с использованием способов, хорошо известных специалистам. Предпочтительнее, чтобы размеры частиц тонкоизмельченного палиперидона пальмитата были менее 100 мкм, что определяется при помощи ситового (гранулометрического) анализа. Если размеры частиц тонкоизмельченного палиперидона пальмитата превышают 100 мкм, то рекомендуется, чтобы размеры частиц палиперидона пальмитата были уменьшены до размера менее 100 мкм.

Тонкоизмельченный палиперидона пальмитат может затем добавляться к жидкой среде, в которой он не растворяется, а формирует предварительную смесь. Концентрация палиперидона пальмитата в жидкой среде (в весовых процентах) может широко варьировать и зависит от выбора антипсихотического агента, отобранного поверхностного модификатора и других факторов. Применимые концентрации палиперидона пальмитата в композициях варьируют в пределах от 0,1 до 60%, при этом предпочтительнее, чтобы концентрация была от 0,5 до 30%, а еще предпочтительнее, чтобы концентрация составляла приблизительно 7% (вес/объем). В настоящее время предпочитается использование концентрации палиперидона, приблизительно равной 100 мг-экв./мл, или палиперидона пальмитата, равной 156 мг/мл.

Наиболее предпочтительная процедура предполагает добавление поверхностного модификатора к предварительной смеси до начала ее механической обработки с целью уменьшения среднего эффективного размера частиц. Концентрация поверхностного модификатора (в весовых процентах) может варьировать от 0,1 до 90%, более предпочтительно от 0,5 до 80%, и еще более предпочтительно быть равной 7% (вес/объем).

Предварительная смесь может использоваться непосредственно для последующего измельчения под воздействием механических средств в целях уменьшения среднего эффективного размера дисперсионных частиц до менее 2000 нм. Предпочтительно непосредственное использование предварительной смеси в случае применения шаровой дробилки для перемалывания. В качестве альтернативного варианта антипсихотический агент и, возможно, поверхностный модификатор может быть диспергирован в жидкой среде с использованием подходящего способа перемешивания, такого как, например, валковая мельница или смеситель типа Cowles, до тех пор пока не получится гомогенная дисперсия.

В качестве механического средства, используемого в целях уменьшения среднего эффективного размера частиц антипсихотического средства, удобно использовать дисперсионную мельницу. Подходящие дисперсионные мельницы включают шаровую дробилку, мельницу тонкого помола, вибрационную дробилку, планетарную мельницу, мельницы с опосредованным дроблением, такие как песочная мельница и шариковая мельница. Мельница с опосредованным дроблением является предпочтительной в связи с относительно более коротким временем помола, требующимся для достижения необходимого уменьшения размера частиц. Для опосредованного перемалывания видимая вязкость предварительной

смеси предпочтительно должна варьировать в пределах от 0,1 до 1 Па·с. Для шарового дробления видимая вязкость предварительной смеси предпочтительно должна варьировать в пределах от 1 до 100 мПа·с.

Среда для измельчения, используемая на этапе уменьшения размера частиц, может быть выбрана из числа твердых сред, предпочтительно с частицами сферической формы и средним размером менее 3 мм или, что более предпочтительно, менее 1 мм. Такая среда, предпочтительно, может обеспечивать производство частиц, требуемых по условиям настоящего изобретения, за более короткое производственное время, и в меньшей степени оказывать нагрузку на измельчающие средства. Выбор материала для измельчающей среды, как представляется, не является критическим параметром. Тем не менее, 95% ZrO₂, стабилизированных магнием, силикатом циркония и стеклянная измельчающая среда обеспечивают производство частиц с уровнем загрязнения, приемлемым для целей изготовления фармацевтических составов. Кроме того, другие материалы, такие как полимерные бусы, нержавеющая сталь, сплавы титана, алюминия и 95% ZrO₂, стабилизированного иттрием, также могут использоваться. Предпочтительная среда для измельчения имеет плотность более 2,5 г/куб.см и включает 95% ZrO₂, стабилизированного магнием и полимерными бусами.

Измельчение может значительно варьировать и зависит главным образом от определенных механических средств и выбранных условий обработки. В случае использования валковых мельниц может потребоваться время для обработки до двух дней и более.

Уменьшение размеров частиц должно осуществляться при температурах, при которых не происходит значительной деградации антипсихотического агента. Обычно предпочтение отдается температурам от менее 30 и до 40°C. При необходимости оборудование может охлаждаться при помощи стандартного охлаждающего оборудования. Удобство настоящего способа в том, что он может осуществляться при комнатной температуре и с использованием производственного давления, которое является безопасным и эффективным с точки зрения процесса дробления.

Поверхностный модификатор, если он отсутствовал в составе предварительной смеси, необходимо добавить к дисперсии после измельчения, в количестве, указанном выше для предварительной смеси. После этого дисперсия может быть перемешана, например, при помощи интенсивного взбалтывания. Дополнительно, но не обязательно, дисперсия может быть подвергнута воздействию ультразвуком при помощи ультразвукового источника энергии.

Водные составы, в соответствии с условиями настоящего изобретения, содержат агент, способствующий формированию суспензии, а также буфер и - дополнительно - один или два консерванта и изотонизирующий агент. Некоторые ингредиенты могут действовать в качестве двух и более таких агентов одновременно, например, выполнять роль консерванта и буфера, либо буфера и изотонизирующего агента.

Подходящими суспендирующими агентами для использования в рамках настоящего изобретения являются производные целлюлозы, например, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы, проливинилпирролидон, альгинаты, хитозан, декстраны, желатин, полиэтиленгликоли, эфиры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Предпочтительно использование натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в концентрации от 0,5 до 2%, предпочтительнее в концентрации 1% (вес/объем). Подходящими для использования смачивающими агентами в водных суспензиях, в соответствии с условиями настоящего изобретения, являются полиоксиэтиленовые производные эфиров сорбитана, например, полисорбат 20 и полисорбат 80, лецитин, эфиры полилксизэтилена и полиоксипропилена, натрия диоксидолат. Предпочтительно, чтобы полисорбат 20 использовался в концентрации от 0,5 до 3%, более предпочтительно от 0,5 до 2%, еще предпочтительнее в концентрации 1% (вес/объем).

Подходящими для использования буферными агентами являются соли слабых кислот, которые необходимо использовать в количествах, достаточных для придания дисперсии нейтральных или слабощелочных показателей (до pH 8,5); при этом предпочтительно, чтобы pH варьировал в пределах от 7 до 7,5. Особо предпочтительным является использование смеси безводного гидрофосфата натрия (как правило, в концентрации около 0,9% (вес/объем)) и дигидрофосфата натрия моногидрата (обыкновенно в концентрации около 0,6% (вес/объем)). Такой буфер также придает дисперсии изотонические свойства и, в дополнение к этому, уменьшает уровень флокуляции содержащегося в суспензии эфира.

Консерванты представляют собой антимикробные препараты и антиоксиданты, которые могут отбираться из списка, состоящего из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, хлорбутола, фенолята, гидроксибензоата, ЭДТА, фенола, хлоркрезола, метакрезола, бензетония хлорида, миристил-гамма-пикколиния хлорида, фенилртутьацетата и тимеросала. В особенности предпочтение отдается бензиловому спирту, который может использоваться в концентрации до 2% (вес/объем), предпочтительнее - до 1,5% (вес/объем).

Изотонизирующие агенты, например, хлорид натрия, декстроза, маннитол, сорбитол, лактоза, сульфат натрия. Суспензии условно содержат от 0 до 10% (вес/объем) изотонизирующего агента. Маннитол может использоваться в концентрации от 0 до 7%. Более предпочтительны, однако, концентрации примерно от 1 до 3% (вес/объем), в особенности от 1,5 до 2% (вес/объем) одного или более электролитов, которые используются для придания суспензии изотоничности, вероятно, потому, что ионы помогают

предотвращать флокуляцию находящегося в суспензии эфира. В частности, электролиты буфера служат в качестве изотонизирующего агента.

Наиболее ценным свойством инъекционной лекарственной формы, используемой в качестве депо, является удобство его применения. В частности, такая инъекция должна легко выполняться с использованием иглы наименьшего возможного диаметра в наиболее короткий временной интервал. Эта задача может достигаться при использовании водных суспензий, предлагаемых настоящим изобретением, при удерживании их вязкости ниже уровня 75 мПа·с, предпочтительнее на уровне ниже 60 мПа·с. Водные суспензии такой вязкости или ниже могут с легкостью как набираться шприцем (например, из флакона), так и вводиться с помощью тонкой иглы (например, иглы калибра 21 G 3,8 см, 22 G 5,1 см, 22 G 3,2 см или 23 G 2,54 см). Предпочтительными инъекционными иглами являются иглы калибров 22 G 3,8 см с обычной стенкой и 23 G 2,54 см с обычной стенкой.

В идеале, водные суспензии, в соответствии с условиями настоящего изобретения, будут содержать максимальные количества пролекарства, насколько это может быть переносимо, чтобы удерживать вводимый объем на минимальном уровне и при этом содержать минимально возможное количество остальных ингредиентов. В частности, такие композиции будут содержать (по весу, пересчитанному на общий объем композиции): (a) от 3 до 20% (вес/объем) пролекарства; (b) от 0,5 до 2% (вес/объем) смачивающего агента; (c) один или более буферных агентов, достаточных для того, чтобы придать композиции pH от нейтрального до слабощелочного (pH 8,5); (d) от 0,5 до 2% (вес/объем) суспендирующего агента; (e) до 2% (вес/объем) консервантов; и (f) воды в достаточном количестве до 100%. Предпочтительно, чтобы водная суспензия готовилась в стерильных условиях, и при этом не использовались никакие консерванты. Соответствующие способы асептического приготовления палиперидона пальмитата описаны в патенте WO 2006/114384, включенном в настоящую патентную заявку путем ссылки на него.

Водные лекарственные формы, которым отдается предпочтение, содержат неактивные ингредиенты, такие как полисорбат 20, полиэтиленгликоль 4000, моногидрат лимонной кислоты, гидрофосфат натрия безводный, дигидрофосфата натрия моногидрата, гидроксид натрия и воду для инъекций. Вес лекарственного агента, доставляемого такой лекарственной формой пациенту, может варьировать от 25 до около 150 мг (например, 25, 50, 75, 100, 150 мг) инъекционной лекарственной формы.

Термин "психиатрический пациент" в настоящем документе обозначает человека, являющегося объектом лечения или эксперимента в связи с "психическим расстройством" или "психическим заболеванием", обозначающими те заболевания, которые перечислены в издании "Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV)", выпущенном Американской ассоциацией психологов (ААП). Специалисты в данной области отдают отчет в том, что эфиры палиперидона (например, палиперидона пальмитат) могут назначаться психиатрическим пациентам во всех известных случаях назначения рисперидона. Такие психические нарушения включают, помимо прочего, шизофрению, биполярное аффективное расстройство или другие болезненные состояния, при которых проявляются психоз, агрессивное поведение, тревога и депрессия. Под шизофренией принято подразумевать состояния, характеризующиеся как собственно шизофрения, шизоаффективные и шизофрениформные расстройства, которые, согласно изданию 4 руководства по психиатрии DSM-IV-TR, относятся к категории 295.xx. Под биполярным расстройством подразумевается состояние, характеризующееся как биполярное расстройство в руководстве DSM-IV-TR под категорией 296.xx, включающее биполярное расстройство I и II типов. Руководство DSM-IV-TR было подготовлено рабочей группой, занимающейся номенклатурой психиатрических состояний и статистической обработкой данных (Task Force on Nomenclature and Statistics) Американской психиатрической ассоциации, и предоставляет специалистам четкое описание диагностических категорий. Патологические психологические состояния, являющиеся психозами или ассоциирующиеся с психотическими признаками, включают, помимо прочего, следующие заболевания, перечисленные в сборнике DSM-IV-TR "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", пересм., ред. 3 (1994). Числа в скобках соответствуют категориям, перечисленным в DSM-IV-TR. Специалистам известны альтернативные номенклатуры, нозологические формы и системы классификации, используемые для описания патологических психологических состояний, и эти системы постоянно изменяются по мере развития медицинской науки. Примеры патологических психологических состояний, поддающихся лечению, включают, помимо прочего, умственную отсталость легкой степени (317), умственную отсталость умеренной степени (318.0), умственную отсталость тяжелой степени (318.1), умственную отсталость глубокую (318.2), умственную отсталость неуточненную (319), расстройства аутистического спектра (299.00), болезнь Ретта (299.80), дезинтегративные расстройства детского возраста (299.10), синдром Аспергера (299.80), иначе не уточненное общее расстройство психологического развития (299.80), синдром дефицита внимания с гиперактивностью комбинированного типа (314.01), синдром дефицита внимания с гиперактивностью с преимущественным нарушением внимания (314.00), синдром дефицита внимания с гиперактивностью, преимущественно гиперактивно-импульсивного типа (314.01), иначе не уточненный синдром дефицита внимания с гиперактивностью (314.9), кондуктивное расстройство (с началом в детском возрасте и юношеский тип 312.8), оппозиционно-вызывающее расстройство (313.81), иначе не уточненное дезорганизирующее расстройство поведения (312.9), одиночно-агрессивный тип расстройства поведения (312.00), кондуктивное расстройство недифференцированного типа (312.90), синдром Туретта (307.23), хроническое вокальное

или моторное тикозное расстройство (307.22), переходящее тикозное расстройство (307.21), иначе не уточненное тикозное расстройство (307.20), делирий при алкогольной интоксикации (291.0), делирий при алкогольной абстиненции (291.0), устойчивую алкогольную деменцию (291.2), вызванное алкоголем психотическое расстройство с бредообразованием (291.5), вызванное алкоголем психотическое расстройство с галлюцинациями (291.3), отравление амфетамином или сходными симпатомиметиками (292.89), делирий, вызванный амфетамином или сходными симпатомиметиками (292.81), психотическое расстройство с бредообразованием, вызванное амфетамином или сходными симпатомиметиками (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное амфетамином или сходными симпатомиметиками (292.12), вызванное коноплей психотическое расстройство с бредообразованием (292.11), вызванное коноплей психотическое расстройство с галлюцинациями (292.12), отравление кокаином (292.89), вызванный кокаином делирий (292.81), вызванное кокаином психотическое расстройство с бредообразованием (292.11), вызванное кокаином психотическое расстройство с галлюцинациями (292.12), отравление галлюциногенами (292.89), вызванный галлюциногенами делирий (292.81), вызванное галлюциногенами психотическое расстройство с бредообразованием (292.11), вызванное галлюциногенами психотическое расстройство с галлюцинациями (292.12), вызванное галлюциногенами расстройство настроения (292.84), вызванное галлюциногенами тревожное расстройство (292.89), связанное с галлюциногенами иначе не уточненное расстройство (292.9), отравление летучими веществами наркотического действия (292.89), делирий, вызванный отравлением летучими веществами наркотического действия (292.81), деменцию, вызванную отравлением летучими веществами наркотического действия (292.82), психотическое расстройство с бредообразованием, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.12), аффективное расстройство, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.89), тревожное расстройство, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.89), иначе не уточненное расстройство, вызванное отравлением летучими веществами наркотического действия (292.9), вызванный опиоидами делирий (292.81), вызванное опиоидами психотическое расстройство с бредообразованием (292.11), вызванный опиоидами делирий (292.81), вызванное опиоидами психотическое расстройство с галлюцинациями (292.12), вызванное опиоидами аффективное расстройство (292.84), отравление фенциклидином или аналогично действующим арилциклогексиламином (292.89), делирий, вызванный отравлением фенциклидином или аналогично действующим арилциклогексиламином (292.81), психотическое расстройство с бредообразованием, вызванное фенциклидином или аналогично действующим арилциклогексиламином (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное фенциклидином или аналогично действующим арилциклогексиламином (292.12), аффективное расстройство, вызванное фенциклидином или аналогично действующим арилциклогексиламином (292.84), тревожное расстройство, вызванное фенциклидином или аналогично действующим арилциклогексиламином (292.89), иначе не уточненное расстройство, вызванное фенциклидином или аналогично действующим арилциклогексиламином (292.9), отравление, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.89), делирий, вызванный седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.81), делирий, вызванный отменой седативных, снотворных средств или транквилизаторов (292.81), устойчивую деменцию, вызванную седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.82), психотическое расстройство с галлюцинациями и бредообразованием, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.12), аффективное расстройство, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.84), тревожное расстройство, вызванное седативными, снотворными средствами или транквилизаторами (292.89), отравление другими (или неизвестными) веществами (292.89), делирий, вызванный другими (или неизвестными) веществами (292.81), устойчивую деменцию, вызванную другими (или неизвестными) веществами (292.82), психотическое расстройство с бредообразованием, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.11), психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.12), аффективное расстройство, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.84), тревожное расстройство, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.89), иначе не уточненное расстройство, вызванное другими (или неизвестными) веществами (292.9), синдром навязчивых состояний (300.3), посттравматическое стрессовое расстройство (309.81), синдром общей тревожности (300.02), иначе не уточненный синдром общей тревожности (300.00), дисморфический синдром (300.7), гипохондрию (или гипохондриякальный невроз) (300.7), синдром соматизации (300.81), недифференцированное соматоформное расстройство (300.81), иначе не уточненное соматоформное расстройство (300.81), интермиттирующее эксплозивное расстройство (312.34), клептоманию (312.32), патологическое пристрастие к азартным играм (312.31), пироманию (312.33), трихотилломанию (312.39), иначе не уточненное расстройство контроля импульсивных желаний (312.30), шизофрению, параноидный тип (295.30), шизофрению, дезорганизованный тип (295.10), шизофрению, кататонический тип (295.20), шизофрению, недифференцированный тип (295.90), шизофрению, остаточный тип (295.60), шизофреноформное расстройство (295.40), шизоаффективное расстройство (295.70), бредовое расстройство

(297.1), кратковременное психотическое расстройство (298.8), разделенное психотическое расстройство (297.3), психотическое расстройство в связи с общемедицинской патологией, с бредообразованием (293.81), психотическое расстройство в связи с общемедицинской патологией, с галлюцинациями (293.82), иначе не уточненное психотическое расстройство (298.9), глубокую депрессию, единичный эпизод, тяжелую, без психотических признаков (296.33), биполярное аффективное расстройство, смешанное, тяжелое, без психотических признаков (296.63), биполярное аффективное расстройство, смешанное, тяжелое, с психотическими признаками (296.64), биполярное аффективное расстройство, смешанное, тяжелое, без психотических признаков (296.43), биполярное аффективное расстройство, смешанное, тяжелое, без психотических признаков (296.44), биполярное аффективное расстройство, смешанное, тяжелое, с психотическими признаками (296.53), биполярное аффективное расстройство, смешанное, тяжелое, с психотическими признаками (296.54), биполярное аффективное расстройство II типа (296.89), иначе не уточненное биполярное аффективное расстройство (296.80), расстройства личности, паранойд (301.0), расстройства личности, шизоид (301.20), расстройства личности, шизотипические (301.22), расстройства личности, антисоциальные (301.7) и расстройства личности, пограничные (301.83).

Следующие примеры, помимо прочих, предназначены для дальнейшей иллюстрации настоящего изобретения.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество активного соединения или фармацевтического агента, вызывающего биологический или медицинский ответ у индивидуума, находящегося под наблюдением исследователя, врача или иного клинициста, который включает облегчение симптомов заболевания или расстройства, в связи с которым было назначено лечение.

Практикующие специалисты в области лечения заболеваний могут с легкостью определять эффективное количество палиперидона, назначаемого для лечения вышеперечисленных заболеваний. В целом предполагается, что эффективное количество палиперидона для лечения психических расстройств составляет от 0,01 до 2 мг/кг веса пациента. Для целей настоящего изобретения предпочтительной дозой, назначаемой пациентам, является доза приблизительно от 25 до 150 мг-экв. палиперидона. Палиперидона пальмитат назначается в достаточной дозировке, чтобы обеспечить получение эквивалентной дозы палиперидона после того, как произойдет отщепление от эфира остатка пальмитиновой кислоты (для примера: 156 мг соответствует 100 мг палиперидона). В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, в котором палиперидона пальмитат назначается в виде внутримышечных инъекций, предпочтение отдается ежемесячным однократным инъекциям.

Пример 1.

Приготовление лекарственной формы палиперидона пальмитата.

а) Кристаллизация в реакторе из нержавеющей стали объемом 50 л.

Все оборудование было простерилизовано сухим жаром.

В реактор из нержавеющей стали загружался эфир 3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензисоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-9-гидрокси-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]-пиримидин-4-один пальмитата и этанол парентеральной степени очистки (8 л/кг) и нагревался до температуры кипения этанола (78-79°C) с перемешиванием. Продукт растворялся при температуре около 70°C. Раствор стерилизовался фильтрацией при температуре 76°C при помощи стерилизующего фильтра с размером пор 0,22 мкм, а затем переносился в стерильный кристаллизационный реактор. Стерилизующий фильтр затем промывали при помощи нагретого этанола (1 л/кг).

Фильтрат повторно нагревался до температуры кипения и затем охлаждался до комнатной температуры, при этом происходила кристаллизация продукта. Полученная таким образом суспензия снова нагревалась. Раствор охлаждался с использованием температурных градиентов (в последовательных экспериментах смесь снова нагревалась и охлаждалась; после каждого охлаждающего температурного градиента производился отбор образца, который очищали при помощи фильтрации). Кристаллы высушивались в вакууме при 50°C в мешках Tyvek для предотвращения пылеобразования, после чего определялись характеристики образованных частиц.

В табл. 1 представлены результаты лазерного дифракционного анализа распределения размеров частиц в различных партиях препарата.

Таблица 1

Скорость охлаждения	Кристаллизация					Распределение размеров частиц		
	Расчетный градиент охлаждения (°C/мин)	Т макс.	начало при ... (°C)		начало охлаждения (°C)	d110 (мкм)	d150 (мкм)	d190 (мкм)
		Т реактора	Т реактора	Т кожуха	Т реактора			
1°C/мин	0,95	78	63,5	60,2	77,5	156	65	16
Как можно быстрее	3,2	75,7	61,2	17,5	75	119	36	9,2
0,5°C/мин	0,48	75,7	63,8	62,7	75	192	80	20
0,5°C/мин	0,48	75,7	63,8	62,7	75	189	81	23
0,7 °C/мин	0,81	75,7	61,7	58,9	75	113	41	11
1°C/мин	0,92	75,7	62,1	54,9	75	128	52	13

b) Получение лекарственной композиции.

В табл. 2 проиллюстрирован процесс приготовления лекарственной формы F013. Лекарственная форма F011 содержала те же самые ингредиенты, за исключением лимонной кислоты и NaOH, которые отсутствовали в лекарственной форме F011. Поскольку лекарственная форма F011 не содержит NaOH или лимонную кислоту, они не являются частью водной фазы, добавляемой к измельченному концентрату лекарственной формы F011. Таким образом, для придания лекарственной форме F011 изотоничности требуется несколько иное содержание буферных солей в водной фазе.

Таблица 2

Наименование	Необходимое количество	
	в мл	Количество для 24 л
Палиперидона пальмитат (стерильный)	156 мг	3,744 кг
Полисорбат 20 для парентерального введения	12 мг	288 г
Лимонной кислоты моногидрат для парентерального введения	5 мг	120 г
Натрия гидрофосфат безводный для парентерального введения	5 мг	120 г
Натрия дигидрофосфат моногидрат для парентерального введения	2,5 мг	60 г
Натрия гидроксид обыкновенный	2,84 мг	68 г
Полиэтиленгликоль 4000 для парентерального введения	30 мг	720 г
Вода для инъекций q.s.	1000 мкл	24 л

Оборудование.

Контейнеры из нержавеющей стали (НС);

среда для размалывания (бусы из циркония) - камера для размалывания из нержавеющей стали (НС);

фильтры с диаметром пор 0,2 мкм;

фильтры с диаметром пор 40 мкм;

загрузочная установка;

автоклав;

сухожаровой шкаф.

Изготовление.

Бусы из циркония очищались и промывались водой для инъекций, а затем высушивались при помощи сухого жара (120 мин при 260°C). Вода для инъекций помещалась в контейнер из НС. Полисорбат 20 добавлялся и растворялся при перемешивании. Раствор стерилизовался фильтрацией через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,2 мкм и переносился в стерильный контейнер из НС. Эфир палиперидона пальмитата (стерильный), приготовленный способом, описанным в предыдущем примере, добавлялся к раствору и перемешивался до гомогенности. Суспензия подвергалась измельчению в асептических условиях в камере для размалывания с использованием бус из циркония в качестве среды для раз-

малывания до тех пор, пока не был достигнут требуемый размер частиц. Суспензия фильтровалась через фильтр с диаметром пор 40 мкм в асептических условиях и переносилась в стерильный контейнер из НС.

Вода для инъекций переносилась в стерильный контейнер из НС, моногидрат лимонной кислоты для парентерального введения, натрия гидрофосфат безводный, натрия дигидрофосфат моногидрат, натрия гидроксид обыкновенный, полиэтиленгликоль 4000 добавлялись и перемешивались до полного растворения. Раствор подвергался стерилизации путем фильтрации через стерильный фильтр с порами 0,2 мкм и переносился в асептических условиях в полученную ранее суспензию. Готовая суспензия перемешивалась до гомогенного состояния. Стерильные шприцы асептически заполнялись полученной суспензией. Объем суспензии варьирует в пределах от 0,25 до 1,5 мл, в зависимости от требуемой дозы.

Таблица 3

Объем дозы	Целевые границы	нижняя	верхняя
0,25 мл - 1,00 мл	идентично объему дозы	целевая граница - (целевая граница × 0,05)	целевая граница × 1,05
1,25 мл - 1,50 мл	идентично объему дозы	целевая граница - (целевая граница × 0,025)	целевая граница × 1,025

Стерилизация.

Все асептические манипуляции и процессы стерилизации осуществлялись в соответствии с требованиями руководств Управления по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами США и Европейских регулирующих органов.

Устройство.

При помощи паровой стерилизации ($F_0 \geq 15$) осуществлялась стерилизация следующего оборудования:

- контейнеров из НС;
- бус из циркония + камеры для размалывания;
- фильтров с порами 0,2 мкм;
- фильтров с порами 40 мкм;
- насоса для загрузки. Непосредственный контейнер шприц объемом 1 мл из прозрачного пластика с люэровским наконечником;
- резиновая заглушка для наконечника FM257/2 темно-серая;
- резиновый ограничитель хода поршня шприца объемом 1 мл, 4023/50 Flurotec B2-40;
- шприц объемом 2,25 мл из прозрачного пластика с люэровским наконечником;
- резиновая заглушка для наконечника FM257/2 темно-серая;
- резиновый ограничитель хода поршня шприца объемом 1-3 мл, 4023/50 Flurotec B2-40.

Незаполненные собранные шприцы с надетыми заглушками были простерилизованы гамма-излучением (в дозе ≥ 25 кГр). Резиновые ограничители хода поршня были простерилизованы при помощи паровой стерилизации ($F_0 \geq 15$).

Пример 2.

Сравнительная оценка фармакокинетического профиля внутримышечных инъекций 100 мг-эквивалента палиперидона пальмитата в область ягодичной и дельтовидной мышц у пациентов, страдающих шизофренией.

Исследование было проведено в целях сравнения и описания фармакокинетического профиля палиперидона пальмитата (выполненное в соответствии с инструкциями выше) при назначении четырех внутримышечных инъекций в область дельтовидной или ягодичной мышц.

Способ.

В этом многодозовом открытом исследовании с параллельными группами пациентов, страдающих шизофренией, участники были случайным образом распределены для получения четырех последовательных внутримышечных инъекций (на 1, 8, 36 и 64 день) палиперидона пальмитата в количестве 100 мг-экв., вводимых либо в дельтовидную ($n=24$), либо в ягодичную мышцу ($n=25$). Образцы плазмы крови забирались для выполнения фармакокинетического анализа. Общая концентрация палиперидона оценивалась как сумма концентраций обоих энантиомеров.

Результаты.

Средняя $C_{\text{макс.}}$ палиперидона была выше в группе, в которой проводились инъекции в дельтовидную мышцу, по сравнению с группой, в которой инъекций выполнялись в ягодичную мышцу, после второй (31,3 в сравнении с 24,1 нг/мл) и четвертой (23,7 в сравнении с 22,3 нг/мл) инъекций. После четырех инъекций среднее значение фармакокинетической кривой (AUC_{∞}) было сравнимо для обеих групп; $C_{\text{макс.}}$ и AUC_t палиперидона была на 30% (90% CI=100,56-168,93%) и 20% (90% CI=93,09-154,69%) выше для инъекций в дельтовидную мышцу в сравнении с инъекциями в ягодичную мышцу, соответственно.

Средняя $T_{\text{макс.}}$ была аналогичной для обеих групп после второй (10 дней в сравнении с 10 днями) и четвертой инъекций (5 в сравнении с 6,5 днями). После четырех инъекций среднее соотношение колебания между максимальной и минимальной концентрациями в равновесном состоянии было выше (2,3 в сравнении с 1,9), причем с большей межсубъектной вариабельностью при выполнении инъекции в дельтовидную мышцу в сравнении с ягодичной. Увеличение средней преддозовой концентрации в плазме между 8, 36 и 64 днями для обеих областей предполагает, что они не полностью находились в равновесном состоянии после четырех инъекций. Относительная экспозиция после четвертой инъекции была несколько ниже, чем после второй инъекции как в дельтовидную, так и в ягодичную мышцы. Наиболее часто регистрируемые побочные эффекты (во всех местах, куда выполнялись инъекции) включали ортостатическую гипотензию (24%), гипотензию (14%), диастолическую гипотензию (12%) и болезненные ощущения в области инъекции (14%). Не отмечалось никаких серьезных побочных эффектов (ухудшений психоза), которые привели бы к прекращению лечения. Не имело место ни одного смертельного исхода. Палиперидона пальмитат хорошо переносится, он имеет более благоприятный профиль местной переносимости в области ягодичной мышцы в сравнении с дельтовидной мышцей; средняя болезненность в области инъекции по шкале VSA равнялась 3,3 для ягодичной мышцы в сравнении с 10,8 для дельтовидной (на 1 день через 8 часов после постановки инъекции).

Вывод.

Четыре последовательные инъекции палиперидона пальмитата 100 мг-экв. вызывали увеличение AUC_T выше $C_{\text{макс.}}$, с больше FI, но при этом близкий уровень $T_{\text{макс.}}$ для введения препарата в дельтовидную мышцу в сравнении с введением в ягодичную мышцу. Палиперидона пальмитат 100 мг-экв. в этом исследовании хорошо переносился как системно, так и местно.

Пример 3.

Оценка пропорциональности доз палиперидона пальмитата в 25, 50, 100 и 150 мг-экв. после назначения препарата в дельтовидную или ягодичную мышцы.

В данном исследовании оценивалась пропорциональность доз инъекций палиперидона пальмитата для введения в область ягодичной или дельтовидной мышц.

Способ.

Осуществлялось однократное открытое рандомизированное исследование 201 пациента, страдающего шизофренией, с использованием параллельных групп. Участники были распределены по восьми группам лечения: палиперидона пальмитат в количестве 25 (n=48), 50 (n=50), 100 (n=51) или 150 (n=52) мг-экв. вводили либо в ягодичные, либо дельтовидные мышцы. Серии образцов плазмы забирались для оценки фармакокинетики на протяжении 126-дневного периода. Общая концентрация палиперидона оценивалась как сумма концентраций обоих энантиомеров. Пропорциональность дозы оценивалась для каждой области введения инъекций при помощи модели линейной регрессии с использованием log-трансформированного и нормализованного в отношении назначаемой дозы AUC_{∞} и $C_{\text{макс.}}$ в качестве зависимого переменного показателя и log-трансформированной дозы в качестве прогностического параметра, и соответственно регистрировались соотношения $C_{\text{макс.}}$ и AUC_{∞} энантиомеров.

Результаты.

Угловые коэффициенты для log-трансформированного и нормализованного в отношении назначаемой дозы AUC_{∞} не показали статистически значимых отклонений от нуля для инъекций в дельтовидную (угловой коэффициент -0,06; $p=0,036$) и ягодичную (угловой коэффициент -0,02; $p=0,760$) мышцы, что указывало на то, что дозозависимое пропорциональное увеличение AUC_{∞} и $T_{\text{макс.}}$ было аналогичным при сравнении доз, но несколько более ранним для дельтовидной (13-14 дней) мышцы в сравнении с ягодичной (13-17 дней) мышцей. Средняя $C_{\text{макс.}}$ была выше для инъекций в дельтовидную (вариации в пределах от 5,3-11,0 нг/мл) мышцу, чем для инъекций в ягодичную (вариации в пределах 5,1-8,7 нг/мл) мышцу, за исключением дозы в 100 мг-экв. в дельтовидную (угловой коэффициент -0,22, $p=0,0062$) и ягодичную (угловой коэффициент -0,31; $p<0,0001$) мышцы, указывая на менее чем дозозависимое увеличение $C_{\text{макс.}}$. Результаты оценки $C_{\text{макс.}}$ и AUC были подтверждены путем попарного сравнения. Плазменные концентрации (+)-энантиомера были стабильно выше, чем (-)-энантиомера; (+)/(-) соотношения плазменных концентраций приблизительно равнялись 2,4 вскоре после назначения препарата и уменьшались до ~1,7 в случае обеих инъекционных областей, независимо от дозы. После назначения однократной дозы палиперидона пальмитата пациент также получал оральные антипсихотические препараты. Связанные с лечением побочные эффекты (ПЭ) включали тахикардию (10%), головную боль (7%), обострение шизофрении (6%), нарушения сна (5%). Только в 2% случаев лечение было прекращено в связи с развитием ПЭ. Не сообщалось ни об одном летальном исходе.

Вывод.

AUC_{∞} пропорционально увеличивалась по мере увеличения доз палиперидона пальмитата (5-150 мг-экв.) независимо от места инъекции. В целом, инъекция в дельтовидную мышцу ассоциировалась с более высоким значением $C_{\text{макс.}}$ (за исключением дозы в 100 мг-экв.) и несколько более ранним повышением $T_{\text{макс.}}$ в сравнении с инъекциями в ягодичную мышцу.

Пример 4.

Сравнение фармакокинетического профиля при инъекции в дельтовидную мышцу в сравнении с ягодичной мышцей.

Плазменные профили концентрационно-временных соотношений палиперидона после назначения однократной в/м дозы палиперидона пальмитата в количестве 25-150 мг-экв. были задокументированы в нескольких исследованиях (табл. 4). Более подробно способ сравнения при анализе мест инъекций и пропорциональности доз представлен в примерах 2 и 3.

Таблица 4

Таблица суммарных характеристик клинических исследований

Исследование	План/лечение/цели фармакокинетического исследования
ФАЗА I ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ	
R092670-INT-12 (пропорциональность дозы)	ОД, ОИ, параллельная группа / однократная в/м инъекция лекарственной формы F011* в дозе 25, 50, 100 или 150 мг-экв. / фармакокинетические данные при назначении различных доз лекарственной формы F011*, распределение энантиомеров
R092670-USA-3	МД, ОИ, рандомизированные параллельные группы / 2 в/м инъекции R092670 (F011*) в дозе 25 или 150 мг-экв., ягодичная или дельтовидная мышца, инъекции с интервалом в 1 неделю / сравнение фармакокинетики после инъекций в ягодичную или дельтовидную мышцу, исследование взаимосвязи между фармакокинетическими параметрами R092670 и генотипами в отношении цитохрома P450
R092670-PSY-1001 (сравнение мест инъекций)	МД, ОИ, рандомизированные параллельные группы / 4 в/м инъекции лекарственной формы R092670 (F013) 100 мг-экв. в ягодичную или дельтовидную мышцу (на 1, 8, 36 и 64 дни) / сравнение фармакокинетики в устойчивом состоянии после инъекций в ягодичную или дельтовидную мышцу
R092670-PSY-1004 (пропорциональность дозы)	ОД, ОИ, рандомизированные параллельные группы / однократная в/м инъекция лекарственной формы R092670 (F013) в дозе 25, 50, 100 или 150 мг-экв. в ягодичную или дельтовидную мышцу / оценка пропорциональности доз лекарственной формы F013 при изменении дозы от 25 до 100 мг-экв., сравнение фармакокинетики после инъекций в дельтовидную или ягодичную мышцу

ОД: однократная доза; МД: многократные дозы; ОИ: открытое исследование; ДС: двойное слепое исследование; ФК: фармакокинетика; ПК: с плацебо контролем; АК: активно контролируемый; pal ER: палиперидон с длительным высвобождением; pal IR: палиперидон с немедленным высвобождением.

F011*: стерилизован гамма-излучением. В противном случае стерилизация производилась путем асептической кристаллизации.

Общее воздействие (AUC_{∞}) палиперидона пропорционально возрастало с каждой последующей дозой после назначения однократной инъекционной дозы от 25 до 150 мг-экв. палиперидона пальмитата как в случаях назначения в дельтовидную мышцу, так и при назначении в ягодичную область. Увеличение $C_{\max}$ было несколько менее пропорционально дозе для обеих инъекционных областей при назначении препарата в дозе более 50 мг-экв. Кажущийся период полужизни (отражающий скорость абсорбции для этого типа лекарственных форм) увеличивался, начиная с 25 дней (средний показатель) после назначения дозы в 25 мг-экв. до 40-49 дней (средний показатель) после назначения дозы от 100 до 150 мг-экв. для обеих инъекционных областей. Значение $C_{\max}$ палиперидона в целом было выше после однократной инъекционной дозы палиперидона пальмитата в дельтовидную мышцу в сравнении с ягодичной мышцей (соотношение геометрических средних от 108,75% до 164,85%), в то время как это соотношение было значительно менее заметным для AUC_{∞} (соотношение геометрических средних от 103,00 до 117,83%). Средние величины кажущегося периода полужизни были сравнимы для обеих инъекционных областей.

Пример 5.

Описание фармакокинетического профиля после многократных инъекций в ягодичную область.

Палиперидона пальмитат представляет собой длительно действующую лекарственную форму для в/м введения, предназначенную для высвобождения препарата на протяжении периода в 1 месяц. В целях достижения этого длительного инъекционного интервала был приготовлен эфир палиперидона, который обладает ограниченной растворимостью в условиях физиологического окружения. Впоследствии этот эфир был использован в составе суспензионной водной лекарственной формы для в/м введения. Скорость растворения определяется распределением размера частиц, причем, как было доказано экспериментально, оптимальный размер частиц варьирует в пределах от xx до yy микрон (d_{50}). В действительности скорость растворения (а значит, и распределение размера частиц) полностью определяет действие препарата in vivo, как было убедительно доказано в исследовании PSY-1002. Было обнаружено, что

средне значение $C_{\text{макс}}$ увеличивается, а $t_{\text{макс}}$ снижается по мере уменьшения размера частиц, что соответствует гипотезе о влиянии размера частиц на скорость высвобождения препарата. Детальная оценка указывает на то, что воздействие палиперидона (AUC , $C_{\text{макс}}$) после инъекции палиперидона пальмитата сравнимо как для лекарственной формы F013, предназначенной для выхода на фармацевтический рынок, так и для лекарственной формы F011.

Таблица 5

Таблица суммарных данных клинических испытаний, обобщенных в модуле 2.7.2

Исследование	План/лечение/цели фармакокинетического исследования
ФАЗА 1 ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ПСИЗОФРЕНИЕЙ	
R092670-BEL-4 (пилотное, пропорциональность дозы)	МД, ОИ, последовательное, параллельные группы / 4-6 ежемесячных в/м инъекций F004, 50 мг-экв. или 100 мг-экв. или 150 мг-экв. / исследование многократных доз, фармакокинетики и пропорциональности дозы
R092670-BEL-7 (режим дозирования)	МД, ОИ, параллельные группы / лекарственная форма F004: Панель I: 100 мг-экв. в/м с последующими тремя ежемесячными в/м инъекциями по 50 мг-экв.; Панель II: 200 мг-экв. в/м с последующими тремя ежемесячными в/м инъекциями по 100 мг-экв.; Панель III: 300 мг-экв. в/м с последующими тремя ежемесячными в/м инъекциями по 150 мг-экв.; Панель IV: 50 мг-экв. в/м с последующими, спустя 1 неделю, четырьмя ежемесячными в/м инъекциями по 50 мг-экв.; Панель V: 150 мг-экв. в/м с последующими, спустя 1 неделю, четырьмя ежемесячными в/м инъекциями по 150 мг-экв. / исследование многократных доз, фармакокинетики при различных режимах дозирования
R092670-INT-11 (сравнение F004 и F011)	МД, ДС, рандомизированное, 4-групповое с двуплечным перекрестом / 4 ежемесячных в/м инъекций F004 или F011*, 2×50 и 2×150 мг-экв. / сравнение фармакокинетики лекарственных форм F004 и F011*; сравнение однократных и многократных доз, фармакокинетики обеих форм
R092670-PSY-1002 (IVIVC)	ОД, ОИ, рандомизированное с параллельными группами / однократные в/м инъекции 1 мг палиперидона с немедленным высвобождением с последующим введением однократной в/м инъекции 50 мг-экв. R092670: 1 из 4 F013 лекарственных форм с различными размерами частиц или форма F011 со средним размером частиц / исследование IVIVC четырех форм F013, сравнение фармакокинетики (ФК) F011 и F013
R092670-PSY-1001 (сравнение инъекционной области)	МД, ОИ, рандомизированное с параллельными группами / 4 в/м инъекции R092670 (F013) в дозе 100 мг-экв. в ягодичную или дельтовидную мышцу (на 1, 8, 36 и 64 день) / сравнение ФК в устойчивом состоянии между дельтовидной и ягодичной мышцами

ОД: однократная доза; МД: многократная доза; ОИ: открытое исследование; ДС: двойное слепое исследование; ФК: фармакокинетика; ПК: с плацебо контролем; АК: активно контролируемый; pal ER: палиперидон с замедленным высвобождением; pal IR: палиперидон с немедленным высвобождением. F011*: стерилизован гамма-излучением. В противном случае стерилизация производилась путем асептической кристаллизации.

Фармакокинетическая теория также предполагает, что для лекарственной формы с таким продолжительным периодом полужизни обычно требуется в 4-5 раз больше времени для достижения состояния устойчивого равновесия. Для отдельных пациентов это означает, что после нескольких первых инъекций достигается лишь субтерапевтический уровень концентрации препарата в плазме крови. Для преодоления этой проблемы был разработан режим с использованием насыщающих доз препарата (BEL-7), который впоследствии был применен на 2 и 3 фазах разработки препарата. Этот режим дозирования состоит из двух первоначальных в/м инъекций, разделенных интервалом в одну неделю, с последующим назначением доз с месячными интервалами, что приводит к лучшему достижению кажущегося устойчивого состояния в сравнении с режимом дозирования, включающим одну начальную инъекцию дозы, в два раза превышающей месячную, с последующим назначением поддерживающих доз с месячным интервалом. Несколько большие флуктуации максимальной-минимальной концентраций наблюдались в случае использования первого режима дозирования в сравнении со вторым режимом. Режим дозирования, состоящий из двух начальных в/м инъекций, разделенных интервалом в одну неделю, с последующим назначением доз с месячными интервалами был выбран в целях проведения дальнейших исследований и также является рекомендованным режимом лечения пациентов.

Пример 6.

Описание терапевтически эффективных значений концентрации на основании данных, полученных при лечении препаратом Invega.

Все антипсихотические препараты, имеющиеся в настоящее время на фармацевтическом рынке, обладают одним общим свойством: все они являются антагонистами D_2 рецептора в головном мозге. Принято считать, и эта точка зрения получила широкое распространение, что для достижения терапевтиче-

ской эффективности, т.е. улучшения по шкале PANSS, антипсихотический препарат должен связываться с 65-70% всех рецепторов (Farde et al.). Слишком высокий уровень связывания препарата (80-85%) обычно повышает риск развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). Для того чтобы определить уровень связывания центральных D₂ рецепторов, обычно проводятся испытания на здоровых индивидуумах с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Два таких исследования были выполнены с использованием палиперидона: SWE-1 и SIV-101, показывающие, что K_D^{каж.} для D₂-связывания варьировалась от 4,4 до 6,4 нг/мл. Используя 65-85%-е окно связывания, можно рассчитать, что эффективные значения концентрации, которые не ассоциировались бы с более высоким, в сравнении с плацебо, риском развития экстрапирамидных нарушений (<5% различия вероятности), находятся в пределах от 7,5 до 40 нг/мл.

Кроме того, как показывают результаты фазы 3 программы клинических испытаний с 6 мг палиперидона с замедленным высвобождением, в ходе которой происходил сбор образцов плазмы крови пациентов с определенными временными интервалами, концентрация в плазме крови в 7,5 нг/мл была определена как пороговый показатель, выше которого содержали 90% всех полученных в этом исследовании образцов плазмы. Риск развития экстрапирамидных нарушений явно повышался с увеличением дозы препарата Invega свыше 9 мг. Обратный расчет позволяет приблизительно оценить, что это соответствует уровню плазменной концентрации в 35-40 нг/мл в устойчивом состоянии. Таким образом, существует достаточное количество доказательств в пользу того, что эффективные значения концентрации палиперидона находятся в пределах от 7,5 до 40 нг/мл. Данный показатель должен являться целевым при оценке уровня палиперидона после инъекции лекарственной формы палиперидона пальмитата.

Пример 7.

Оптимальный способ дозирования.

В процессе разработки палиперидона пальмитата в результате широкого фармакокинетического анализа популяции (для информации см. отчет попФК для палиперидона пальмитата) было обнаружено несколько факторов, которые снижают высвобождение палиперидона из лекарственной формы, результатом чего становится постепенное увеличение его концентрации в плазме крови в начале лечения и удлинение периода времени, требуемого для достижения устойчивого уровня концентрации препарата в плазме крови. Одним из таких факторов является индекс массы тела (ИМТ): чем выше ИМТ, тем медленнее происходит растворение (предположительно, это связано с действием местных физиологических факторов, таких как снижение кровотока в месте инъекции); другим фактором является количество назначаемого препарата: чем больше количество препарата, тем медленнее он растворяется (предположительно, это связано с нелинейным характером отношений между площадью поверхности тела и его объемом). В результате это выражается в меньшей, чем расчетная, действующей эффективной концентрации препарата в плазме крови, которая создается при изначально предлагаемом режиме дозирования, и в необходимости оптимизации схемы дозирования препарата для пациента независимо от значения ИМТ во избежание прекращения терапии вследствие отсутствия эффективности проводимого лечения с самого начала. Целью являлось как можно более быстрое достижение плазменного уровня препарата выше 7,5 нг/мл точно через 1 неделю при любом из предлагаемых режимов дозирования (25 мг-экв. и выше).

Моделирование сценария с использованием статистически значимых ковариат, взятых из популяционного анализа ФК, позволило выявить следующие характеристики фармакокинетики палиперидона после инъекции палиперидона пальмитата: в сравнении с инъекциями в дельтовидную мышцу повторное введение в ягодичную мышцу приводило к замедлению достижения состояния устойчивого равновесия (~ на 4 недели дольше), но не оказывало влияния на общий уровень концентрации палиперидона в плазме крови (в смысле концентраций, определяемых при достижении состояния устойчивого равновесия).

Инъекции в дельтовидную мышцу вызывали более быстрый подъем начальной концентрации препарата в плазме крови, что способствовало более быстрому достижению потенциально терапевтических плазменных концентраций. Инъекции в дельтовидную мышцу, таким образом, рекомендуются в качестве основного места введения при назначении палиперидона пальмитата.

Более высокие дозы, ассоциированные с большим количеством вводимого препарата, увеличивали кажущийся период полужизни палиперидона, что, в свою очередь, приводило к увеличению времени достижения состояния устойчивого равновесия.

Длина иглы являлась важной переменной в кинетике абсорбирования при назначении препарата в дельтовидную мышцу. Рекомендуется использовать иглы длиннее 3,8 см для введения препарата в дельтовидную мышцу пациентов с высокой массой тела (≥90 кг). Моделирования показали, что использование более длинных игл при постановке инъекций в дельтовидную мышцу пациентов с высокой массой тела может быть ассоциировано с более быстрым начальным высвобождением палиперидона в системную циркуляцию, что может помочь в решении проблемы более медленной абсорбции, характерной для пациентов с высокой массой тела, описанной ниже.

Различный индекс ИМТ являлся еще одной важной ковариатой при назначении палиперидона пальмитата. Более низкая скорость увеличения начальной концентрации наблюдалась в популяции пациентов с ожирением, что, вероятно, связано со снижением скорости начального притока препарата из места инъекции. Назначение первых двух инъекций в дельтовидную мышцу и использование иглы длиннее

3,8 см при постановке инъекций в дельтовидную мышцу пациентов с высокой массой тела может смягчать этот эффект. Эти наблюдения соответствуют предположениям, что у пациентов с высокой массой тела инъекции препарата в жировую ткань дельтовидной мышцы можно избежать при использовании более длинных инъекционных игл.

Итак, условия оптимизации режимов назначения насыщающих доз препарата, будут следующими:

150 мг в дельтовидную мышцу (1 день), 100 мг в дельтовидную мышцу (8 день), затем каждые 4 недели - поддерживающую дозу (в ягодичную или дельтовидную мышцу) (PSY-3006, модели в отчете попФК по пальмитату);

100 мг в дельтовидную мышцу (1 день), 100 мг в дельтовидную мышцу (8 день), 100 мг в дельтовидную мышцу (8 день), затем каждые 4 недели - поддерживающую дозу (в ягодичную или дельтовидную мышцу) (модели в отчете попФК по пальмитату, выбрано для создания торговой марки);

150 мг в дельтовидную мышцу (1 день), поддерживающая доза на 8 день, затем каждые 4 недели (в ягодичную или дельтовидную мышцу) (PSY-3007).

Пример 8.

Название исследования: рандомизированное двойное слепое исследование дозового ответа с контролем плацебо и наличием параллельных групп для оценки эффективности и безопасности трех фиксированных доз (25, 100 и 150 мг-экв.) палиперидона пальмитата среди пациентов, страдающих шизофренией.

Фаза разработки: фаза 3.

Цели: основной целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности трех фиксированных дозировок палиперидона пальмитата, назначаемого внутримышечно (в/м) после введения начальной дозы в 150 мг-экв. в дельтовидную мышцу с последующими инъекциями либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцу на протяжении 13 недель лечения в сравнении с плацебо, среди пациентов, страдающих шизофренией.

Дополнительными целями являлись:

оценка влияния палиперидона пальмитата в сравнении с плацебо на личностные и социальные функции (главный вторичный критерий оценки эффективности);

оценка общего улучшения степени тяжести состояния пациентов, ассоциированного с приемом палиперидона пальмитата в сравнении с плацебо;

оценка дозозависимого эффекта и зависимости терапевтического эффекта от уровня концентрации палиперидона пальмитата в плазме крови.

Способы: рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование дозозависимого эффекта при лечении мужчин и женщин (старше 18 лет) с диагнозом шизофрении, поставленным в соответствии с четвертым изданием руководства Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, с контролем плацебо и наличием параллельных групп. Исследование включало скрининговый период продолжительностью до 7 дней и 13-недельный период двойного слепого лечения. Скрининговый период позволял добиться полного выведения из организма всех психотропных препаратов, прием которых был прекращен заранее.

В исследовании участвовали пациенты, не имевшие документально подтвержденного орального приема по меньшей мере двух доз рисперидона или палиперидона с медленным высвобождением, введенного по меньшей мере однократно в/м RISPERDAL® CONSTA® или палиперидона пальмитата, а также пациенты, которые не принимали на момент исследования никаких антипсихотических препаратов. Им был назначен палиперидон с замедленным высвобождением на период от 4 до 6 дней в дозировке 6 мг/день (или рисперидон 3 мг/день orally для пациентов, проживающих в Малайзии) для тестирования переносимости. Субъекты с задокументированным приемом вышеуказанных препаратов и субъекты, которые на момент исследования продолжали принимать антипсихотические препараты, продолжали свое лечение в первый день. В начале периода двойного слепого исследования субъекты были случайным образом распределены на 4 лечебные группы в соотношении 1:1:1:1: плацебо или палиперидона пальмитат в дозах 25, 100 или 150 мг-экв. Исследуемые препараты назначались в 4 дозы: начальная в/м инъекция в 150 мг-экв. палиперидона пальмитата или плацебо с последующими тремя фиксированными в/м дозами плацебо или палиперидона пальмитата [25, 100 или 150 мг-экв.] на 8, 36, и 64 дни. Начальная инъекция производилась в дельтовидную мышцу. Последующие инъекции производились либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцы, в зависимости от решения исследователя.

Рандомизированные субъекты оставались участниками исследования в течение 28 дней после последней инъекции, выполнявшейся на 64 день, причем заключительный визит осуществлялся на 92 день двойного слепого периода. Все исследование, включая период начального скрининга, продолжалось приблизительно в течение 14 недель.

Образцы для фармакокинетического (ФК) анализа забирались в 1 день, до начала выполнения первой инъекции, а затем во 2, 4, 6, 8, 15, 22, 36, 64 и 92 дни. Эффективность и безопасность регулярно оценивались на протяжении всего исследования. Образцы крови (10 мл) для фармакогеномного анализа забирались у субъектов, которые предоставили отдельное письменное согласие на эту часть исследования. Участие в фармакогеномном исследовании было необязательным. Приблизительно от 105 до 115 мл

цельной крови было собрано в ходе настоящего исследования.

Количество субъектов (запланированных и проанализированных): в исследование было запланировано включить приблизительно 644 мужчины и женщины. В целом, приняло участие 652 субъекта из 72 центров в 8 странах, которые были случайным образом распределены для получения по меньшей мере одной дозы в двойном слепом исследовании (выборка для оценки безопасности лечения); для 636 субъектов были получены как начальные, так и последующие данные, характеризующие эффективность проводимого лечения (выборка для анализа эффективности терапии).

Диагностика и основные критерии участия: мужчины и женщины старше 18 лет, имевшие признаки, соответствующие диагностическим критериям шизофрении согласно руководству DSM-IV по меньшей мере в течение 1 года, предшествовавшего скринингу, и имевшие общее количество баллов по шкале положительных и отрицательных синдромов (PANSS) от 70 до 120 включительно, а в начале лечения - от 60 до 120 включительно, и имели ИМТ от $>17,0$ до <40 кг/м².

Тестируемый продукт, доза и способ назначения, номер партии: палиперидон с замедленным высвобождением поставлялся в виде 6-мг таблетки в форме капсулы для теста на оральную переносимость (номер партии 0617714/F40). Палиперидона пальмитат поставлялся в виде 25, 100 или 150 мг-экв. суспензии для инъекций (номера партий 06K22/F13 и 07D23/F13). Для теста на оральную переносимость 6-мг таблетки палиперидона с замедленным высвобождением (или рисперидон 3 мг/день орально для пациентов, проживающих в Малайзии) назначался ежедневно в течение 4-6 дней. На 1 день двойного слепого периода лечения 150 мг-экв. палиперидона пальмитата было введено в дельтовидную мышцу с последующим назначением 25, 100, или 150 мг-экв. в/м инъекций палиперидона пальмитата на 8, 36, и 64 дни, вводившихся либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцы, в зависимости от решения исследователя.

Терапия, дозы и способ назначения, номер партии: плацебо поставлялось в форме 20% Intralipid (200 мг/мл) инъекционной эмульсии (номер партии 06K14/F00 и 07F12/F00). Инъекция была назначена на 1, 8, 36 и 64 дни.

Продолжительность лечения: данное исследование состояло из скрининга и фазы выведения ранее принимавшихся препаратов продолжительностью 7 дней и периода двойного слепого лечения продолжительностью 13 недель, начиная с первой инъекции в дельтовидную мышцу с последующей второй инъекцией спустя одну неделю. Все инъекции после 1 дня назначались либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцу, в зависимости от решения исследователя. Две последующие инъекции назначались с интервалом в 4 недели.

Критерии оценки.

Оценка фармакокинетики: для исследования концентрационно-временного профиля палиперидона производился периодический забор образцов крови. Данные, характеризующие плазменную концентрацию палиперидона, подвергались фармакокинетическому анализу путем нелинейного моделирования с применением смешанных моделей. Подробности анализа представлены в отдельном отчете.

Оценка эффективности/критерии: первичным критерием оценки было изменение фоновых показателей с использованием системы оценки общего показателя PANSS (например, изменения в сравнении с началом двойного слепого лечения на 1 день) до конца периода двойного слепого лечения (т.е. на 92 день или в день последнего анализа). Основным вторичным критерием эффективности являлись изменения по шкале личностной и социальной оценки (PSP) в сравнении с началом лечения и до завершения периода двойного слепого лечения. Другим вторичным критерием являлись изменения степени клинической тяжести, оцениваемые в конце периода двойного слепого лечения. Другие критерии оценки включали изменения в сравнении с исходными на основании субъективной оценки, качества сна и дневной сонливости с использованием визуальной аналоговой шкалы, начало терапевтического эффекта, уровень отвечаемости на препарат, показатели по шкале PANSS и факторы Marder.

Оценка безопасности: безопасность определялась на основании оценки побочных эффектов, экстрапирамидных симптомов (ЭПС) с помощью ряда оценочных шкал (шкала патологических непроизвольных движений [AIMS], шкала акатизии Барнса [BARS], оценочная шкала Симпсона и Ангуса [SAS]) для оценок клинико-лабораторных показателей, измерении основных жизненных показателей, оценки электрокардиограммы и данных физикального обследования. Кроме того, оценивалась переносимость инъекций. Исследователи оценивали места постановки инъекций, а субъекты давали оценку инъекционной боли.

Статистические методы.

Все рандомизированные субъекты, которые получили хотя бы одну дозу препарата в двойном слепом исследовании, и у которых определялся хотя бы один показатель до и после начала терапии, способный охарактеризовать эффективность лечения (PANSS, PSP или CGI-S), были включены в аналитическую выборку для оценки эффективности лечения. В целом, коэффициент ошибки I типа для результатов тестирования всех дозовых режимов назначения палиперидона пальмитата в сравнении с плацебо, как для первичных критериев оценки эффективности (изменение общего показателя по шкале PANSS после завершения исследования), так и для вторичных критериев оценки эффективности (изменение общего показателя PSP после завершения исследования) контролировался при двустороннем уровне значимости

в 0,05. Два вида гипотез (в каждом из них 3 сравнения для каждого варианта дозирования палиперидона пальмитата в сравнении с плацебо) проверялись с использованием параллельной процедуры по методу Dunnett (parallel gatekeeping procedure), которая позволяет осуществлять коррекцию на множественность показателей для каждого вида гипотез, а также при помощи неравенства Bonferroni, позволяющего проводить сравнения между этими видами гипотез. Такая процедура получила название параллельной контрольной процедуры Dunnett-Bonferroni.

С использованием модели анализа ковариат (ANCOVA) осуществлялся анализ показателей, полученных при каждом из визитов пациентов, а также после завершения исследования, и выполнялся расчет общего (интегрального) показателя по шкале PANSS. Также был использован способ сценки последней из регистрируемых серий показателей (LOCF). Модель в качестве факторов учитывала получаемое лечение, а также страну, в которой проводилось исследование, при этом общий исходный показатель по шкале PANSS служил ковариатой. Оценка эффективности лечения производилась по методу наименьших квадратов. Тест Dunnett's использовался для коррекции на множественность сравниваемых показателей в терапевтических группах с назначением трех концентраций палиперидона пальмитата в сравнении с плацебо. Нескорректированные двусторонние 95%-ные доверительные интервалы представляли различия между группами, принимающими палиперидона пальмитат, в сравнении с плацебо, определяемые по методу наименьших квадратов. Общие показатели по шкале PANSS, отражавшие результаты исследования в отдельных странах, и их сравнение с исходным уровнем соответствующих показателей оценивались с использованием той же модели ANCOVA, которая применялась для анализа первичных критериев эффективности лечения. Если какой-либо показатель оказывался статистически значимым при использовании предопределенного двустороннего показателя статистической значимости на уровне 0,10, то для выяснения взаимодействия и определения возможных причин выполнялась дальнейшая оценка влияния других ковариат. Кроме того, для того чтобы оценить дозозависимые эффекты и облегчить выбор оптимальных доз препарата, выполнялся сравнительный анализ трех активных доз палиперидона пальмитата без коррекции на множественность показателей.

Анализ ключевых вторичных показателей эффективности, таких как изменения показателей по шкале PSP после завершения исследования, осуществлялся с использованием модели ANCOVA, где в качестве факторов использовались получаемое лечение и страна, а исходный уровень показателя по шкале PANSS служил ковариатой. Способ параллельной процедуры Dunnett-Bonferroni использовался для коррекции множественных показателей.

Межгрупповые сравнения CGI-S выполнялись по модели ANCOVA на основе анализа изменений относительно исходных значений, где в качестве факторов использовались получаемое лечение и страна, а исходный уровень показателя по шкале PANSS служил ковариатой.

Изменения общих показателей по шкале PANSS относительно исходных значений с течением времени (история болезни) анализировались с помощью линейных моделей смешанных эффектов для повторных измерений, при этом время, страна, вариант лечения служили факторами, а исходные значения - ковариатами.

Суммировалось количество субъектов, имевших побочные эффекты лечения, а также их процентное соотношение. Побочные эффекты особой клинической важности суммировались отдельно, включая случаи, связанные с развитием экстрапирамидной симптоматики или изменением сыровоточного уровня глюкозы и пролактина.

Изменения исходных значений, обнаруживаемые в лабораторных тестах, параметров жизненно-важных функций, ЭКГ, массы тела, ИМТ и экстрапирамидные нарушения суммировались в пределах терапевтической группы. Уровень пролактина анализировался в зависимости от пола. Субъекты с показателями, потенциально отклоняющимися от нормы, или с изменениями в лабораторных тестах жизненно-важных физиологических показателей, ортостатических параметров и данных ЭКГ суммировались на основании ранее определенных критериев. Распределения частот были также представлены для оценки результатов введения инъекций в различные области, проводимой исследователем, а описательная статистика предоставлялась для оценки с помощью визуальной аналоговой шкалы, соответствующей оценке инъекционной боли субъектом.

Результаты.

Большинство субъектов в группах лечения препаратом палиперидона пальмитата (56-61%) получили все 4 инъекции в сравнении с 48% из группы пациентов, получавших плацебо. Уровень завершенности лечения также был выше в группах, в которых пациенты получали палиперидона пальмитат (52-55%), чем в группах, получавших плацебо (43%). Больше количество пациентов из групп, получавших плацебо, прекратили лечение в связи с отсутствием эффекта (27%) в сравнении с группой, получавшей палиперидона пальмитат (14-19%).

Демографические и исходные характеристики: группы с двойным слепым лечением совпадали по демографическим характеристикам и характеристикам течения основного заболевания, а также по психиатрической истории. 636 субъектов, составлявших аналитическую лечебную выборку, были представлены главным образом мужчинами (67%) разных расовых групп (54% белых, 30% черных, 14% азиатов и 1% других рас) и главным образом были в возрасте от 26 до 50 лет (75%). Большинство субъектов имело

первичный диагноз параноидальная шизофрения (88%) с яркими симптомами, что нашло отражение в общей оценке по шкале PANSS, равной в начале лечения 87,1. Были заметные отличия между странами в отношении ИМТ и пола, при этом субъекты из США имели большую вероятность оказаться мужчинами и иметь ожирение (т.е. иметь ИМТ ≥ 30 кг/м²), чем представители из других стран.

Фармакокинетика: в общей сложности 488 субъектов были распределены случайным образом для назначения палиперидона пальмитата, при этом в течение курса исследования периодически производился забор образцов крови для проведения фармакокинетического анализа. Средняя преддозовая концентрация палиперидона для группы, получавшей 25 мг-экв. была наиболее высокой не 8 день, что стало результатом назначения начальной дозы в 150 мг-экв. в 1 день. После 8 дня концентрации палиперидона снизились и, возможно, достигли устойчивого равновесного состояния к 92 дню, что показывают данные внешнего осмотра пациентов. Средняя преддозовая концентрация палиперидона в группе, получавшей 100 мг-экв., находилась в тех же пределах, начиная с 8 дня и далее. Средняя преддозовая концентрация палиперидона в группе, получавшей 150 мг-экв., вероятно, продолжала повышаться вплоть до последнего, 92-го, дня исследования. Средняя плазменная концентрация палиперидона на 8 день была ниже у субъектов с высоким ИМТ (от ≥ 25 до <30 кг/м² и ≥ 30 кг/м², т.е. с избыточным весом/ожирением) в сравнении с субъектами с низким ИМТ (<25 кг/м²) для 3 дозовых групп. После 8 дня не отмечается никаких существенных тенденций в отношении плазменной концентрации палиперидона как функции ИМТ ни в одной из трех дозовых групп приема палиперидона пальмитата.

Средние значения плазменной концентрации палиперидона на 64 день лечения в группе, получавшей 100 мг-экв., были приблизительно в 2 раза выше, чем те, которые отмечались в группе приема 25 мг-экв. Таким образом, ФК-профиль для 25 и 100 мг-экв. дозовых групп кажется менее дозозависимым, что является результатом назначения начальной дозы палиперидона пальмитата в 150 мг-экв. в виде инъекции в 1 день во всех группах с активным лечением. Средние значения плазменной концентрации палиперидона на 64 день лечения в группе, получавшей 100 мг-экв., являлись дозозависимыми в сравнении с группой, получавшей дозу 150 мг-экв. Высокая вариабельность между субъектами наблюдалась в отношении плазменных концентраций палиперидона в 1 и 2 дни с %CV, равным 118,9% (1 день) и 153,1% (2 день). После 2 дня эта вариабельность уменьшилась, и %CV варьировал от 50,4 до 83,4%.

Анализ первичной эффективности: взрослые субъекты с шизофренией продемонстрировали статистически значимые улучшения общего показателя по шкале PANSS (первичный критерий эффективности) во всех трех терапевтических группах, получавших различные дозировки, в сравнении с плацебо: $p=0,034$; 100 мг-экв.: $p<0,001$; 150 мг-экв.: $p<0,001$), основываясь на анализе LOCF и множественном тесте Dunnett's.

Шкала положительных и отрицательных синдромов шизофрении (PANSS) Общая оценка - изменения исходного уровня - LOCF с использованием процедуры параллельного контроля Dunnett-Bonferroni (исследование R092670-PSY-3007: аналитическая выборка в зависимости от назначенного лечения)

		R092670	R092670	R092670
	Плацебо	25 мг-экв.	100 мг-экв.	150 мг-экв.
	(N=160)	(N=155)	(N=161)	(N=160)
Исходное среднее значение (стандартное отклонение)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Конечное среднее значение (стандартное отклонение)	83,9 (21,44)	78,8 (19,88)	74,6 (18,06)	75,2 (18,59)
Изменения в сравнении с исходными значениями				
Среднее значение (стандартное отклонение)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Р-значение (минус плацебо) ^a		0,034	<0,001	<0,001
Дифф. LS средних значений (стандартная ошибка)		-5,1 (2,01)	-8,7 (2,00)	-9,8 (2,00)

^a Основано на модели анализа ковариат (ANCOVA) с вариантом лечения (плацебо, R092670 25 мг-экв., R092670 100 мг-экв., R092670 150 мг-экв.) и страной и исходным значением в качестве ковариаты, используемым в качестве ковариат. Р-значения были скорректированы в целях множественного анализа при сравнении с плацебо с использованием теста Dunnett.

Примечание: отрицательные изменения показателей оценки означают улучшение.

Другие результаты оценки эффективности: наблюдался дозозависимый эффект в отношении вари-

бельных характеристик первичной эффективности со снижением средних значений (улучшением) общего индекса по шкале PANSS, отмечаемым по завершении исследования (LOCF).

Анализ показателей эффективности лечения, основанный на выборках, предоставленных отдельными национальными исследовательскими центрами и учитывающих исходный уровень по шкале PANSS, позволяющий рассчитать суммарные показатели на основании модели первичной эффективности, свидетельствует об отсутствии статистической достоверности на уровне 0,10. Диагностический анализ дополнительно не продемонстрировал статистических доказательств влияния ИМТ на эффективность проводимого лечения.

Все 3 группы с различными режимами дозирования палиперидона пальмитата продемонстрировали статистически значимое улучшение в сравнении с плацебо в отношении изменений показателей по шкале PANSS на 22 день лечения и впоследствии, а также на 8 день лечения при назначении палиперидона пальмитата в дозе 25 мг-экв. и в группе, получающей дозу 150 мг-экв.

Средние показатели улучшения по шкале PSP - основной вторичный показатель эффективности - продемонстрировали дозозависимый эффект в трех группах, получавших палиперидона пальмитат (25 мг-экв.: 2,9; 100 мг-экв.: 6,1; 150 мг-экв.: 8,3); все показатели превышали средний показатель улучшения по шкале PSP, характерный для группы с плацебо-контролем (1,7). Основываясь на анализе LOCF - втором показателе эффективности лечения, - с использованием контрольной процедуры Dunnett-Bonferroni для коррекции на множественность показателей, улучшение в группах приема палиперидона пальмитата в дозах 100 и 150 мг-экв. достигло статистической значимости (100 мг-экв.: $p=0,007$; 150 мг-экв.: $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо.

Группы с приемом палиперидона пальмитата в дозах 100 и 150 мг-экв. со статистической достоверностью превосходили группы с приемом плацебо в отношении улучшения показателей эффективности лечения по шкале CGI-S при сравнении исходной и конечной точек исследования (LOCF) (без коррекции на множественность показателей, 100 мг-экв.: $p=0,005$; 150 мг-экв.: $p<0,001$). Значительно большее количество субъектов, получавших палиперидона пальмитат в дозе 25 мг-экв. (33,5%; $p=0,007$), 100 мг-экв. (41,0%; $p<0,001$), и 150 мг-экв. (40,0%, $p<0,001$), реагировали улучшением (30% или больше снижение общего показателя по шкале PANSS) в сравнении с группой, принимавшей плацебо (20,0%).

Основываясь на данных анализа эффективности терапии LOCF, принимающих во внимание изменения от исходного уровня до момента окончания исследования без статистической коррекции на множественность показателей, группы пациентов, получавших палиперидона пальмитат 100 и 150 мг-экв., статистически значимо превосходили группу, получавшую плацебо, в отношении всех 5 факторов по шкале PANSS Marder ($p\leq 0,010$). Улучшения как факторов отрицательной симптоматики, так и дезорганизованности мышления, статистически значимо превосходили в группе, принимавшей палиперидона пальмитат 25 мг-экв., в сравнении с плацебо ($p=0,032$).

Основываясь на данных анализа эффективности терапии LOCF с использованием модели ANCOVA без статистической коррекции на множественность показателей, средние показатели улучшения качества сна в группах, получавших палиперидона пальмитат 100 и 150 мг-экв., были статистически значимыми ($p<0,001$ и $p=0,026$, соответственно) в сравнении с плацебо. Средние изменения дневной сонливости в группах, получавших палиперидона пальмитат, статистически не отличались от аналогичных показателей в группе, получавшей плацебо (25 мг-экв.: $p=0,541$; 100 мг-экв.: $p=0,340$; 150 мг-экв.: $p=0,261$).

Результаты оценки безопасности: палиперидона пальмитат вводится в дозе 150 мг-экв. в дельтовидную мышцу, а затем в виде трех в/м инъекций фиксированных доз 25, 100 или 150 мг-экв. на 8, 36 и 64 дни, в целом неплохо переносился взрослыми субъектами, страдающими шизофренией, на протяжении данного 13-недельного исследования. В целом, результаты по безопасности и переносимости препарата соответствовали результатам предыдущих клинических испытаний с использованием палиперидона пальмитата, и никаких новых проблем с безопасностью препарата не было выявлено.

Обобщенные результаты оценки побочных эффектов, связанных с лечением, приведены ниже.

Обобщенные результаты оценки побочных эффектов, связанных с лечением (исследование R092670-PSY-3007: выборка для анализа безопасности)

	R092670	R092670	R092670		
	Плацебо	25 мг-экв.	100 мг-экв.	150 мг-экв.	Итого
	(N=164)	(N=160)	(N=165)	(N=163)	(N=652)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Побочные эффекты	107 (65,2)	101 (63,1)	99 (60,0)	103 (63,2)	410 (62,9)
Возможно, связанные побочные эффекты ^a	47 (28,7)	45 (28,1)	49 (29,7)	51 (31,3)	192 (29,4)
Побочные эффекты, приведшие к летальному исходу	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
1 или более серьезных побочных эффектов	23 (14,0)	15 (9,4)	22 (13,3)	13 (8,0)	73 (11,2)
ПЭ, ведущие к окончательному прекращению лечения	11 (6,7)	10 (6,3)	10 (6,1)	13 (8,0)	44 (6,7)

^a В эту категорию включены возможные, вероятные и весьма вероятные побочные эффекты, связанные с действием исследуемого лекарственного препарата.

Побочные эффекты закодированы с помощью MedDRA версии 10.1.

Имел место один смертельный исход с пациентом из группы, принимавшей палиперидона пальмитат в дозе 150 мг-экв., после его исключения из исследования в связи с развитием побочного эффекта (цереброваскулярные нарушения), который возник в ходе проведения исследования. Этот пациент получил 2 инъекции исследуемого препарата, последняя из которых была назначена приблизительно за две недели до его смерти. Хотя, по мнению исследователя, связь данного случая с проводимым в ходе исследования лечением сомнительна, ему была дана независимая оценка спонсором исследования, как если бы этот случай имел отношение к исследованию.

Количество субъектов, у которых возникали серьезные побочные эффекты в ходе лечения, было выше в группе, получавшей плацебо, в сравнении с любой из групп, получавших палиперидона пальмитат (см. табл. выше). Наиболее серьезными побочными эффектами во всех терапевтических группах являлись психиатрические расстройства (например, шизофрения, психотические расстройства), что, наиболее вероятно, являлось естественным проявлением шизофрении у пациентов. Частота возникновения серьезных побочных эффектов, требовавших прекращения участия в исследовании, была одинаково низкой во всех экспериментальных группах.

Наиболее частыми побочными эффектами ($\geq 2\%$ всех субъектов в любой терапевтической группе), которые более часто возникали в группе, получавшей лечение препаратом палиперидона пальмитата (комбинация из всех трех групп, получавших дозы активн действующего препарата), в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо (т.е. $\geq 1\%$ различий между группой, получавшей палиперидона пальмитат, и группой, получавшей плацебо), были: боли в области инъекции, головокружение, седативный эффект, боль в конечностях и в мышцах. Тщательный анализ побочных эффектов, связанных с лечением, которые могут иметь потенциальное клиническое значение, не выявил ни одного случая эпилептического припадка, конвульсий, поздней дискинезии, дерматологических проявлений, нейролептического злокачественного синдрома, гипертермии, острого некроза скелетных мышц, синдрома нарушения секреции антидиуретического гормона, желудочковой тахикардии, желудочковой фибрилляции или двунправленной веретенообразной желудочковой тахикардии.

В целом, тип и частота побочных эффектов, связанных с лечением, не отличается и является функцией исходных категорий ИМТ (нормальный ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$; избыточный вес при ИМТ от 25 до 30 кг/м^2 ; ожирение при ИМТ более 30 кг/м^2).

Частота возникновения связанной с лечением экстрапирамидной симптоматики была низкой и сравнимой с группой, принимавшей плацебо. Акатазия была наиболее часто отмечаемым экстрапирамидным расстройством (4,9% в группе, принимавшей плацебо, и 1,3, 4,8, 5,5% в группах, принимавших препарат палиперидона пальмитата в дозах 25, 100 и 150 мг-экв. соответственно). Ни одно из отмеченных экстрапирамидных расстройств, связанных с лечением, у пациентов, принимавших препарат палиперидона пальмитата, не было серьезным или демонстрировавшим необходимость прерывания лечения, и только 1 случай протекал тяжело (мышечно-скелетное напряжение).

Результаты оценки экстрапирамидных нарушений и использования соответствующих корректирующих препаратов уверенно свидетельствовали в пользу того, что действие палиперидона пальмитата было ассоциировано с низкой частотой возникновения экстрапирамидной симптоматики.

Никакие средние клинические показатели, оцениваемые от исходного уровня до момента оконча-

ния исследования, не указывали на наличие каких бы то ни было нарушений пульса, в вертикальном или горизонтальном положении, связанных с приемом палиперидона пальмитата. Подобное небольшое количество субъектов имело частоту пульса ≥ 100 уд. в минуту с увеличением на ≥ 15 уд. в минуту как в группе с приемом плацебо, так и в группе с приемом палиперидона пальмитата (от 6 до 11% для измерений в положении стоя; от 2 до 5% для измерений в положении лежа).

Оценка данных ЭКГ не продемонстрировала никаких доказательств клинически значимого удлинения комплекса QTc при приеме палиперидона пальмитата в дозах до 150 мг-экв. Никто из субъектов не имел максимального значения QTcLD в >480 мс или максимального изменения QTcLD в >60 мс на протяжении всего исследования.

Увеличение массы тела при приеме палиперидона пальмитата в течение 13-недельного периода двойного слепого лечения было очень незначительным, хотя при этом наблюдался дозозависимый эффект, достигая в среднем 0,4; 0,7 и 1,4 кг в группах с приемом 25, 100, и 150 мг-экв., соответственно (-0,2 кг в группе с приемом плацебо); соответствующие средние изменения ИМТ от исходного уровня до конца исследования были равны 0,1, 0,3 и 0,5 кг/м², соответственно (-0,1 кг/м² в группе с приемом плацебо). Клинически значимое увеличение массы тела на по меньшей мере 7% относительно исходного уровня наблюдалось у 13% субъектов, получавших наиболее высокие дозы палиперидона пальмитата (в сравнении с 5% в группе с приемом плацебо).

В соответствии с известной фармакологией палиперидона, увеличение уровня пролактина наблюдалось с большей частотой у субъектов, получавших палиперидона пальмитат, при этом наибольшее увеличение отмечалось в группе, получавшей 150 мг-экв. этого препарата. В целом отмечалась относительно низкая частота побочных эффектов, потенциально связанных с действием пролактина, несмотря на известную способность палиперидона пальмитата увеличивать уровень пролактина в сыворотке крови. Это позволяет предполагать, что подобное увеличение уровня пролактина имеет сомнительное клиническое значение.

Основываясь на данных анализа средних изменений исходного уровня показателей и частоты возникновения связанных с лечением значительных отклонений результатов лабораторных тестов, а также побочных эффектов, связанных с ненормальным изменением лабораторных показателей, за исключением уровня пролактина, можно утверждать, что влияние палиперидона пальмитата на результаты биохимических и гематологических лабораторных анализов (включая исследование функции почек и печени, уровня липидов в сыворотке крови и уровня глюкозы) не продемонстрировало клинически значимого отличия от показателей, полученных в группе, принимавшей плацебо.

Местная переносимость инъекций была хорошей. Частота возникновения уплотнений, покраснений, отеков, оцениваемых персоналом, принимавшим участие в слепом исследовании, была невысокой, степень их выраженности в целом - незначительной, с уменьшением по прошествии времени, и аналогичной как в группах с приемом палиперидона пальмитата, так и в группах с приемом плацебо. Оценка уровня болезненности инъекций исследователями была аналогичной в группах, принимавших плацебо, и в группах, принимавших палиперидона пальмитат.

Ограничения исследования.

В настоящем исследовании оценивалась эффективность и безопасность применения палиперидона пальмитата для лечения острой шизофрении на протяжении 13 недель. Оно не может дать информацию, касающуюся более длительных сроков назначения препарата. Целью настоящего исследования не было выявление различий между дозами палиперидона пальмитата; таким образом, дозозависимые тенденции эффективности и безопасности должны трактоваться лишь описательно. Целью настоящего исследования также не была демонстрация эффективности в определенных подгруппах субъектов, например, проживающих в определенной стране. Независимые централизованные рейтинговые службы были использованы для оценки вслепую всех показателей, включая индексы PANSS, PSP и CGI-S, при оценке всех субъектов, принимавших участие в исследовании во всех центрах США. Исследователи в этих центрах не осуществляли никаких оценок, а лишь предоставляли информацию для рейтинговых служб. Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, не могут использоваться для полной оценки эффективности применения вслепую независимым оценщикам для выявления различий между вариантами лечения.

Вывод.

Все три дозировки палиперидона пальмитата, протестированные в настоящем исследовании - 25, 100 и 150 мг-экв., - были эффективными у взрослых субъектов, страдавших шизофренией, у которых отмечалось острое обострение течения болезни. В частности, результаты первичной оценки эффективности (изменения по окончании лечения в сравнении с исходным уровнем общего показателя по шкале PANSS) продемонстрировали статистически значимое превосходство палиперидона пальмитата в дозе 25, 100 и 150 мг-экв. в сравнении с плацебо. Значительно более существенные улучшения личностных и социальных функций субъектов (по результатам оценки показателя PSP) также отмечались при назначении палиперидона пальмитата в дозах 100 и 150 мг-экв. в сравнении с приемом плацебо, при этом общее улучшение состояния пациентов подтверждалось благоприятными и статистически значимыми изменениями показателей CGI-S для этих двух терапевтических групп. Наблюдался дозозависимый эффект при

оценке первичных и вторичных показателей эффективности (PANSS, PSP и CGI-S). Все три дозировки палиперидона пальмитата, включая наивысшую дозу в 150 мг-экв., хорошо переносились, что предполагает наличие положительного соотношения польза-риск при использовании всех тестируемых доз. Никаких проблем, связанных с безопасностью препарата, выявлено не было.

Фигуры.

На фиг. 1-3 наблюдаемые фармакокинетические показатели графически сопоставлены с данными моделирования популяционной фармакокинетической модели концентраций палиперидона в плазме крови. Линия обозначает средние значения, рассчитанные на основании популяционной фармакокинетической модели. Штриховка обозначает 90%-ный интервал прогнозирования, представляющий различия между и внутри субъекта, вариабельность, полученную при помощи популяционной фармакокинетической модели. Окружности показывают наблюдаемые изменения концентрации палиперидона. Стрелки обозначают дни, в которые осуществлялось введение инъекций палиперидона пальмитата. Как следует из фигур, плазменный профиль препарата обеспечивается назначением начальной дозы палиперидона в 150 мг-экв. с последующим назначением последовательных доз в 100 или 150 мг-экв. в течение 1-36 дней, что обеспечивает быстрое увеличение терапевтического уровня. Наиболее предпочтительно, чтобы уровень палиперидона у пациентов поддерживался в пределах $\pm 25\%$, предпочтительнее - был равен 20% от средней концентрации в плазме, что показано на настоящих фигурах на протяжении временного интервала 1-36 дней. Для пациентов, чей режим дозирования продолжается на уровне приема 100 мг-экв., предпочтительно, чтобы уровень палиперидона у пациентов поддерживался в пределах $\pm 25\%$, предпочтительнее - был равен 20% от средней концентрации в плазме, что показано на фиг. 2 на протяжении временного интервала 1-64 дней. Для пациентов, чей режим дозирования продолжается на уровне приема 150 мг-экв., предпочтительно, чтобы уровень палиперидона у пациентов поддерживался в пределах $\pm 25\%$, предпочтительнее - был равен 20% от средней концентрации в плазме, что показано на фиг. 3 на протяжении временного интервала 1-64 дней.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения психиатрического пациента, включающий:

(1) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента первой насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, в первый день лечения;

(2) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента второй насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно 100 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, между 6 и 10 днями лечения;

(3) внутримышечное введение в область дельтовидной или ягодичной мышцы пациента поддерживающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 25 до приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, в период примерно между 34 и 38.

2. Способ по п.1, в котором дополнительно ежемесячно вводят поддерживающую дозу палиперидона пальмитата в виде состава с длительным высвобождением в область дельтовидной или ягодичной мышцы психиатрического пациента.

3. Способ по п.1, в котором составом с длительным высвобождением является водная суспензия наночастиц.

4. Способ лечения психиатрического пациента, включающий:

(a) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента первой насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, в первый день лечения;

(b) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента второй насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно 100 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, на восьмой день лечения;

(c) внутримышечное введение в область дельтовидной или ягодичной мышцы пациента поддерживающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 25 до приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, примерно на 36 день лечения.

5. Способ по п.4, где составом с длительным высвобождением является водная суспензия наночастиц.

6. Способ по п.4, где психиатрический пациент нуждается в лечении шизофрении.

7. Способ по п.4, где психиатрический пациент нуждается в лечении в связи с шизоаффективным расстройством или биполярным расстройством.

8. Способ лечения психиатрического пациента, включающий:

(a) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента первой насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, в первый день лечения;

(b) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента поддерживающей дозы па-

липерида пальмитата, составляющей приблизительно 100 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, примерно между 6 и 10 днями лечения;

(с) внутримышечное введение в область дельтовидной или ягодичной мышцы пациента поддерживающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 25 до приблизительно 100 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, в период примерно между 34 и 38 днями лечения.

9. Способ по п.8, в котором дополнительно ежемесячно вводят поддерживающую дозу палиперидона пальмитата в виде состава с длительным высвобождением в область дельтовидной или ягодичной мышцы.

10. Способ по п.8, где составом с длительным высвобождением является водная суспензия наночастиц.

11. Способ лечения психиатрического пациента, включающий:

(а) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента первой насыщающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно 150 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, в первый день лечения;

(b) внутримышечное введение в область дельтовидной мышцы пациента поддерживающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно 100 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, на восьмой день лечения;

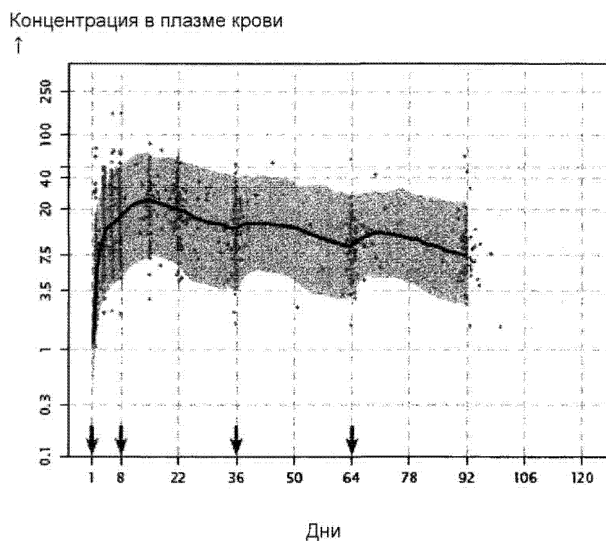
(с) внутримышечное введение в область дельтовидной или ягодичной мышцы пациента поддерживающей дозы палиперидона пальмитата, составляющей приблизительно от 25 до приблизительно 100 мг-экв. палиперидона в виде состава с длительным высвобождением, примерно на 36 день лечения.

12. Способ по п.11, где составом с длительным высвобождением является водная суспензия наночастиц.

13. Способ по п.11, где психиатрический пациент нуждается в лечении шизофрении.

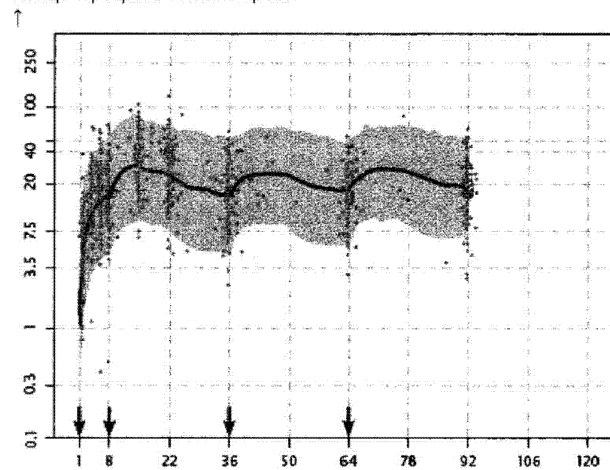
14. Способ по п.11, где психиатрический пациент нуждается в лечении в связи с шизоаффективным расстройством или биполярным расстройством.

15. Способ по любому из пп.8, 9, 13 или 14, где состав с длительным высвобождением обеспечивает высвобождение палиперидона на протяжении периода в 1 месяц.



Фиг. 1

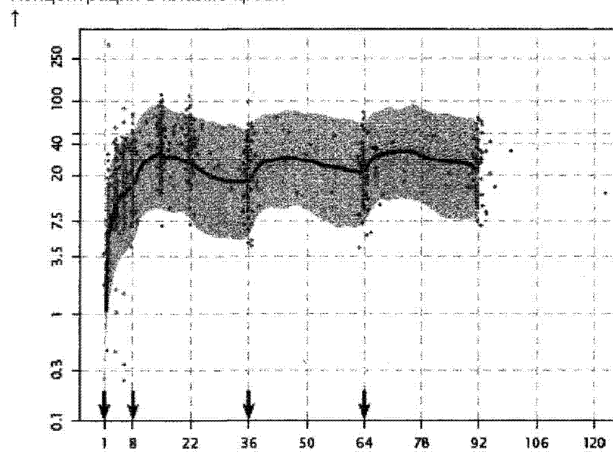
Концентрация в плазме крови



Дни

Фиг. 2

Концентрация в плазме крови



Дни

Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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