

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що придатна як депо-препарат для введення шляхом внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції, котра містить:

(1) як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість ефіру 9-гідрокси-рисперидон жирної кислоти або солі, або стереоізомера чи суміші стереоізомерів даної сполуки у субмікронній формі та

(2) фармацевтично прийнятний носій; де фармацевтично прийнятним носієм слугує вода, у якій суспендований даний активний інгредієнт, та способу приготування такої композиції.

Даний винахід додатково включає зазначену фармацевтичну композицію для застосування як медикаменту при лікуванні психозу, шизофренії, шизоафективних розладів, нешизофренічних психозів, поведінкових порушень, що пов'язані з невродегенеративними розладами, наприклад, при деменції, поведінкових порушень при олігофренії та аутизмі, синдрому Туретта, біполярної манії, депресії, стану тривоги.

Рисперидон є генеріком 3-[2-[4-(6-фторо-1,2-бензізоксазол-3-іл)-1-піперидиніл]етил]-6,7,8,9-тетрагідро-2-метил-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-4-ону. Його одержання та фармакологічна активність описані у європейському патенті EP-0 196 132 (що відповідає патенту США US-4 804 663). У цьому ж патенті подані приклади різних загальновідомих фармацевтичних форм дозування, включаючи таблетки, капсули, краплі, супозиторії, розчини для перорального введення та розчини для ін'єкцій. На практиці рисперидон звичайно застосовують як основу у таблетках або у буферному розчині, розчині для перорального або внутрішньом'язового введення. Окремі розчини для перорального або внутрішньом'язового призначення описані у WO-96/01652.

Рисперидон є сильнодіючим лікарським засобом з відносно вузьким терапевтичним індексом. Він може спричиняти побічні ефекти при передозуванні, найбільш помітним із яких є екстрапірамідний синдром (ЕПС) та у меншій мірі гіпотензія (зумовлена периферичною альфа-адренергічною активністю). Для забезпечення антипсихотичного ефекту у пацієнта загальна добова доза рисперидону варіює від приблизно 2 до приблизно 8мг; для зм'якшення поведінкових порушень, пов'язаних із невродегенеративними розладами, загальна добова доза звичайно менша і як правило складає від приблизно 0,5 до приблизно 2мг. З урахуванням індивідуальних відмінностей пацієнтів та при застосуванні комбінованої лікарської терапії може виникнути потреба в індивідуальному дозуванні.

Відомо, що рисперидон біотрансформується у 9-гідроксирисперидон, фармацевтичний профіль та активність якого порівнянні з такими для материнського рисперидону, але півперіод елімінації менший. Рисперидон розподіляється та виводиться із мозкових тканин більш швидко, ніж його метаболіт 9-гідроксирисперидон. 9-гідроксирисперидон, його енантіомерні форми та ефіри C₂₋₂₀ алканових кислот описані у європейському патенті EP-0 368 388 (що відповідає патентам США US-5 158 952 та US-5 254 556). Зазначені ефіри вважаються потенційно цінними промедикаментами даного активного метаболіту рисперидону для застосування у депо-препаратах.

З ряду причин рисперидон бажано застосовувати у вигляді препарату тривалого або уповільненого виділення (депо-препарату), котрий зберігає ефективність протягом тривалого проміжку часу, краще, приблизно 3 тижні або більше, зокрема, приблизно 1 місяць.

У WO-94/25460 розглянуто перший такий депо-препарат, на основі солі рисперидон памової кислоти з низькою розчинністю у воді, котра може бути суспендована у фармацевтично прийнятному носії, такому як вода або олія, і може вводиться підшкірно або внутрішньом'язово. Проте, фармакокінетичні властивості даної солі не є оптимальними. Виділення активного інгредієнта із таких препаратів відбувається занадто швидко, що зумовлює відносно високі первинні рівні препарату у плазмі і неадекватну середню тривалість його дії, і щоб даний депо-препарат був дійсно ефективним, обидві зазначені характеристики мають бути поліпшені.

WO-95/13814 стосується препаратів тривалого виділення для парентерального введення, в яких рисперидон мікрокапсульований у матеріал, що є біологічно сумісним, піддається біологічному розкладу та утворює стінки капсули (наприклад, dl-сополімер полілактиду та гліколіду)). Мікрокапсульовані препарати мають прийнятні фармакокінетичні характеристики, але потребують складної технології виготовлення на спеціальних підприємствах.

PCT/EP97/02504 розкриває водні суспензії ефірів 9-гідроксирисперидон жирних кислот у воді, де промедикамент даного активного інгредієнта знаходиться у мікронізованій формі. Проте, ці препарати, як виявилось, мають занадто тривалу дію у людському організмі щоб бути терапевтично корисними.

Таким чином, потреба в ефективному і доступному депо-препараті рисперидону або подібної до рисперидону сполуки лишається актуальною.

Наночастинки добре відомі в попередніх роботах у цій галузі і описані, наприклад, у європейському патенті EP-A-0499299. Дані частинки складаються, головним чином, із кристалічної лікарської речовини і мають модифікатор поверхні, абсорбований на поверхні зазначених частинок, так що середній ефективний розмір частинок складає менше приблизно 400нм. Також відомо, що зазначені частинки особливо корисні при складанні композицій активних інгредієнтів з низькою розчинністю у воді.

Даний винахід є результатом досліджень, котрі були спрямовані на розробку ефективного, такого, що характеризується доброю толерантністю, препарату тривалого або уповільненого виділення (депо-препарату) на основі ефіру 9-гідроксирисперидон алканової кислоти, який є терапевтично ефективним на протязі, принаймні, трьох тижнів або більше, зокрема, приблизно 1 місяця. Під виразом "ефективний на протязі, принаймні, трьох тижнів або більше" мається на думці, що рівень у плазмі даного активного інгредієнта, 9-гідроксирисперидону (вільного спирту, що виділився в результаті гідролізу із ефіру алканової кислоти), має перевищувати приблизно 10нг/мл. З іншого боку, щоб даний препарат можна було називати "ефективним", зазначений рівень у плазмі має весь час залишатись нижче порогового значення, що дорівнює приблизно 100нг/мл. Вказане порогове значення відповідає середньому рівню у плазмі на протязі значного проміжку часу, наприклад, протягом більше 15 хвилин; при більшому значенні пацієнти можуть піддаватись дії небажаних побічних ефектів, або, інакше кажучи, даному пороговому значенню відповідає таке значення рівня активного

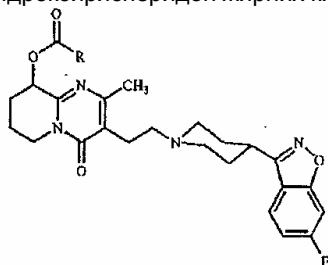
інгредієнта у плазмі, при якому систематична толерантність даного препарату є все ще прийнятною. Зазначене порогове значення не стосується тимчасових високих рівнів препарату у плазмі протягом невеликого проміжку часу, наприклад, менше 15 хвилин, котрі зумовлені, наприклад, непередбаченим вибуховим виділенням даного активного інгредієнта.

Обидві із вищерозглянутих характеристик - рівні у плазмі, що перевищують мінімальну терапевтичну концентрацію, але знаходяться нижче порогового значення, що спричиняє побічні ефекти, - вважаються основними вимогами до сучасного депо-препарату, щоб він був придатним для передбачуваних пацієнтів. Безперечно, що обмеження кількості введення даного препарату та побічних небажаних ефектів після кожного його введення поліпшить ставлення пацієнтів до даної терапії. Проте, окрім зазначених основних вимог можна ідентифікувати ряд додаткових, котрі ще більше посприяють позитивному ставленню пацієнтів; серед двох найбільш значущих із них можна відмітити добру місцеву толерантність та легкість введення.

Під доброю місцевою толерантністю мається на думці мінімальне подразнення та запалення у місці ін'єкції; легкість введення стосується розміру голки та часу, потрібного для введення дози даного лікарського препарату. Крім того, депо-препарати мають бути стабільними, і їх термін зберігання має складати принаймні два роки за нормальних умов.

В результаті досліджень щодо розробки ефективного, такого, що характеризується доброю толерантністю, препарату тривалого або уповільненого виділення (депо-препарату) на основі ефіру 9-гідроксириперидон алканової кислоти, котрий задовольняє вищезазначеним вимогам, було встановлено, що фармацевтична композиція, придатна як депо-препарат для введення шляхом внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції, має включати:

дисперсію частинок, що складаються суттєво із терапевтично ефективної кількості кристалічного ефіру 9-гідроксириперидон жирних кислот, що має формулу



або солі, або стереоізомеру чи суміші стереоізомерів даної сполуки, де R репрезентує нерозгалужений C_{9-19} алкіл радикал, котрі мають абсорбовану на їх поверхні поверхнево-активну речовину у кількості, достатній для встановлення величини питомої поверхні на рівні $>4\text{м}^2/\text{г}$ (що відповідає середньому ефективному розміру частинок менше 2000нм), у фармацевтично прийнятному носії, що включає воду.

Як це не дивно, виявилось, що водні суспензії мікронізованих ефірів 9-гідроксириперидон C_{10-20} алканових кислот (де R репрезентує нерозгалужений C_{9-10} алкіл радикал) мають виключно довготривалу дію у людському організмі, але не у організмі піддослідних тварин, зокрема собак. Це є вельми несподіваним, оскільки фармакокінетика лікарських препаратів в організмі людини та собак у багатьох випадках подібна. Фармакокінетичні характеристики водних суспензій ефірів 9-гідроксириперидон алканових кислот у людському організмі залежать від розміру частинок у значно більшій мірі, ніж раніше вважалося можливим.

C_{10-20} алканові кислоти вибираються із групи, що включає деканову (капринову) кислоту, ундеканову, додеканову (лауринову), тридеканову, тетрадеканову (міристинову), пентадеканову, гексадеканову (пальмітинову), гептадеканову, октадеканову (стеаринову), нонадеканову та ейкозанову кислоту. Було встановлено, що найкращим ефіром - як у фармакокінетичному плані, так і у плані толерантності, є ефір з C_{15} (пентадецильним) ланцюгом, якому відповідає активний інгредієнт, що є ефіром 9-гідроксириперидон пальмітинової кислоти.

Наночастинки даного винаходу мають поверхнево-активну речовину або модифікатор поверхні, адсорбований на їх поверхні у кількості, що достатня для встановлення величини питомої поверхні на рівні $>4\text{м}^2/\text{г}$ (тобто що відповідає середньому розміру частинок менше 2000нм), краще, більше $6\text{м}^2/\text{г}$, і, зокрема, у межах від 10 до $16\text{м}^2/\text{г}$. Придатними модифікаторами вважають такі, що фізично прилипають до поверхні активного агента, але хімічно не зв'язуються з нею.

Прийнятні модифікатори поверхні вибираються, переважно, із відомих органічних та неорганічних фармацевтичних наповнювачів. Такі наповнювачі включають різні полімери, олігомери з низькою молекулярною вагою, природні продукти та поверхнево-активні речовини. Модифікатори поверхні, яким віддається перевага, включають неіоногенні та аніонні поверхнево-активні речовини. Репрезентативні приклади наповнювачів включають желатин, казеїн, лецитин (фосфатиди), аравійську камедь, холестерол, трагакант, стеаринову кислоту, бензальконій хлорид, стеарат кальцію, гліцерил моностеарат, цетостеариловий спирт, цетомакрогол емульсувальний віск, сорбітан ефіри, поліоксиетилен алкіл ефіри, наприклад, макрогол ефіри, такі як цетомакрогол 1000, похідні поліоксиетилен рицинової олії, ефіри поліоксиетилен сорбітан жирних кислот, наприклад, комерційний препарат Твінс™ (Tweens™), поліетиленгліколи, поліоксиетилен стеарати, колоїдний діоксид кремнію, фосфати, натрій додецилсульфат, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, фталат гідроксипропілметилцелюлози, некристалічну целюлозу, магній алюмінат силікат, триетаноламін, полівініловий спирт (PVA), полуксамери, тилоксапол та полівінілпіролідон (PVP). Більшість зазначених наповнювачів детально розглянута у роботі Handbook of Pharmaceutical Excipients, що видана сумісно Американською фармацевтичною асоціацією та Фармацевтичним товариством Великобританії, Pharmaceutical Press, 1986. Розглянуті модифікатори поверхні є у продажу і/або можуть бути виготовлені за відомими у даній галузі способами. Можна застосовувати також комбінацію із двох або більшої

кількості модифікаторів.

Модифікатори поверхні, яким віддається особлива перевага, включають полівінілпіролідон; тилоксапол; полоксамери, такі як Плуронік™ (Pluronic™) F68, F108 та F127, котрі являють собою блоксополімери етиленоксиду та пропіленоксиду і є в наявності на фірмі BASF; полоксаміни, такі як Тетронік™ (Tetronic™) 908 (T908), котрий являє собою тетрафункціональний блоксополімер, одержаний шляхом послідовного приєднання етиленоксиду та пропіленоксиду до етилендіаміну, і є в наявності на фірмі BASF; декстран; лецитин; Аерозоль (Aerosol) OT™ (AOT), котрий являє собою діоктиловий ефір натрій бурштинової кислоти і є в наявності на фірмі Цитек Індастріз (Cytex Industries); Дюпонол™ (Duponol) Р, котрий являє собою натрій лаурил сульфат і є в наявності на фірмі дю Пон (DuPont); Тритон™ (Triton™) X-200, котрий являє собою алкіл арил лоліефір сульфат і є в наявності на фірмі Ром та Хаас (Rohm and Haas); Твінс™ (Tweens™) 20, 40, 60 та 80, котрий відповідає ефірам поліоксидетилену сорбітан жирних кислот і є в наявності на фірмі ICI Спешіеліті Кеміклс (ICI Speciality Chemicals); Спен™ (Span™) 20, 40, 60 та 80, котрий відповідає сорбітановим ефірам жирних кислот; Арлацел™ (Arlacel™) 20, 40, 60 та 80, котрий відповідає сорбітановим ефірам жирних кислот і є в наявності на об'єднанні Геркулес (Hercules, Inc.); Карбовакс™ (Carbowax™) 3550 та 934, котрий відповідає поліетиленгліколям і є в наявності на фірмі Юніон Карбайд (Union Carbide); Кродеста™ (Crodesta™) F110, що являє собою суміш сахарозостеарату та сахарозодистеарату і є в наявності на об'єднанні Крода (Croda, Inc.); Кродеста™ (Crodesta™) SL-40, що є в наявності на об'єднанні Крода (Croda, Inc.); гексилдецил триметил амоній хлорид (CTAC); бичачий сироватковий альбумін та SA90HCO, котрий являє собою $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$. Модифікатори поверхні, котрі виявились найбільш корисними, включають тилоксапол та полоксамер, краще, Плуронік™ (Pluronic™) F108 та Плуронік™ (Pluronic™) F68.

Плуронік™ (Pluronic™) F108 відповідає полоксамеру 338 і являє собою блоксополімер поліоксидетилену та поліоксипропілену, що відповідає, загалом, формулі $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$, у якій середні значення x , y та z дорівнюють, відповідно, 128, 54 та 128. Інші комерційні назви полоксамеру 338 є Ходаг Ноніонік™ (Hodag Nonionic™) 1108-F, котрий є в наявності на фірмі Ходаг (Hodag), та Синперонік™ (Synperonic™) PE/F108, котрий є в наявності на фірмі ICI Америкас (ICI Americas).

Оптимальна відносна кількість антипсихотичного агента та модифікатора поверхні залежить від різних параметрів. Оптимальна кількість модифікатора поверхні може залежати, наприклад, від вибраних специфічного антипсихотичного агента та модифікатора, критичної концентрації міцел на поверхні даного модифікатора, якщо він утворює міцели, площі поверхні антипсихотичного агента і таке інше. Краще, коли специфічний модифікатор поверхні присутній у кількості від 0,1 до 1мг на квадратний метр площі поверхні антипсихотичного агента. У випадку, коли як антипсихотичний агент використовується 9-гідроксиісперидон пальмітат і як модифікатор поверхні Плуронік™ (Pluronic™) F108, перевага віддається відносній кількості (вага/вага) вказаних інгредієнтів, що дорівнює приблизно 6:1.

У даному тексті ефективний середній розмір частинок менше 2000нм означає, що принаймні 90% даних частинок мають діаметр менше 2000нм, коли його визначають за допомогою відомих у даній галузі методів, таких як осаджувальне проточне фракціонування, фотонно-кореляційна спектроскопія або дискове центрифугування. Що стосується ефективного середнього розміру частинок, краще, коли принаймні 95%, і ще краще, принаймні 99% даних частинок мають розмір, менший ефективної середньої величини, наприклад, 2000нм. Найбільша перевага віддається варіанту, коли суттєво всі частинки мають розмір менше 2000нм.

Одержання частинок даного винаходу може проводитись за методом, що включає стадії диспергування антипсихотичного агента у рідкому дисперсійному середовищі та прикладання механічних засобів у присутності молочної середовища для зменшення розміру частинок даного антипсихотичного агента до ефективного середнього розміру частинок менше 2000нм. Зменшення розмірів даних частинок може проводитись у присутності модифікатора поверхні. Як альтернатива, дані частинки можуть контактувати з модифікатором поверхні після стирання.

Загальний спосіб для одержання частинок даного винаходу включає стадії

(а) отримання антипсихотичного агента у мікронізованій формі;

(b) додавання даного мікронізованого антипсихотичного агента до рідкого середовища для утворення премікса; та

(c) піддання даного премікса дії механічних засобів у присутності молочної середовища для зменшення ефективного середнього розміру частинок.

Вибраний антипсихотичний агент у мікронізованій формі одержують із комерційних джерел або готують з використанням методів, що відомі у даній галузі. Краще, коли розмір частинок даного мікронізованого антипсихотичного агента складає менше приблизно 100мкм, що визначається за допомогою ситового аналізу. Якщо розмір частинок даного мікронізованого антипсихотичного агента перевищує приблизно 100мкм, краще, коли розмір даних частинок буде зменшений до величини менше 100мкм.

Потім даний мікронізований антипсихотичний агент додають до рідкого середовища, в якому він суттєво нерозчинний і утворює премікс. Концентрація даного антипсихотичного агента у зазначеному рідкому середовищі (ваговий відсоток) може варіювати у широких межах і залежить від вибраного антипсихотичного агента, вибраного модифікатора поверхні та інших чинників. Прийнятні концентрації антипсихотичного агента у композиціях знаходяться у межах від 0,1 до 60%, краще, від 0,5 до 30%, і ще краще, коли вони складають приблизно 7% (вага/об'єм).

Спосіб, якому віддається більша перевага, включає додавання модифікатора поверхні до премікса перед тим як останній буде підданий дії механічних засобів для зменшення ефективного середнього розміру частинок. Концентрація модифікатора поверхні (ваговий відсоток) може варіювати від 0,1% до 90%, краще, від 0,5% до 80%, і ще краще, коли вона складає приблизно 7% (вага/об'єм).

Даний премікс може використовуватись безпосередньо, шляхом впливу на нього механічних засобів для зменшення ефективного середнього розміру частинок у дисперсії до величин менше 2000нм. Коли для стирання використовується кульовий млин, краще пряме використання даного премікса. Як альтернатива, даний антипсихотичний агент і, при потребі, даний модифікатор поверхні можуть диспергуватись у даному

рідкому середовищі з використанням придатних засобів змішування, наприклад таких як вальцовий млин або змішувач типу Коулса (Cowles), до одержання гомогенної дисперсії.

Механічні засоби, що застосовуються для зменшення ефективного середнього розміру частинок даного антипсихотичного агента, можуть мати форму диспергуючого млина. Придатними диспергуючими млинами є кульовий млин, колоїдний млин, вібраційний млин, планетарний млин, млини із застосуванням розмелювальних матеріалів, наприклад, піску або скляного дробу. Перевага віддається млинам останнього типу, оскільки вони потребують меншого часу розмелу, необхідного для досягнення бажаного зменшення розміру частинок. Для розмелу з використанням молоткового середовища позірною в'язкість даного премікса варіює у межах 0,1-1 Па·с. Для розмелу з використанням кульового млина краще, коли позірною в'язкість премікса знаходиться у межах 1-100 Па·с.

Молоткове середовище для стадії зменшення розміру частинок можна вибирати із твердих матеріалів, краще сферичної або макрочасткової форми з середнім розміром частинок менше 3 мм, і ще краще, менше 1 мм. Бажано, щоб таке середовище забезпечувало одержання частинок даного винаходу з меншим часом обробки та меншим спрацюванням розмелювального устаткування. Вибір матеріалу для молоткового середовища, як вважають, не є критичним. Проте, рівень забруднення частинок, котрий, як вважається, є прийнятним для складання фармацевтичних композицій, забезпечують такі матеріали як 95% ZrO₂, стабілізований магнезієм, силікат цирконію та скло. Крім того, корисними є й інші середовища, такі як на основі полімерного дробу, нержавіючої сталі, диоксиду титану, оксиду алюмінію та 95% ZrO₂, стабілізованого оксидом ітрію. Молоткові середовища, яким віддається перевага, мають густину більше 2,5 г/см³ і включають 95% ZrO₂, стабілізований магнезієм, та полімерний дріб.

Час, що йде на стирання, може змінюватись у широких межах і залежить, головним чином, від вибраних конкретних механічних засобів та умов обробки. Для вальцових млинів він може складати до двох днів або більше.

Зменшування розміру частинок має проводитись при температурі, яка суттєво не погіршує властивостей даного антипсихотичного агента. Звичайно перевага віддається температурам обробки менше 30-40°C. При потребі устаткування для обробки може охолоджуватись за допомогою відомих засобів. Даний спосіб звичайно реалізують при температурі оточуючого середовища та при робочому тиску, котрий є безпечним та ефективним для процесу розмелу.

Модифікатор поверхні, якщо він не містився у даному преміксі, має бути доданий до даної дисперсії після стирання у кількості, що була зазначена вище. Після цього дана дисперсія може бути перемішана, наприклад, шляхом енергійного струшування. При потребі дана дисперсія може бути піддана обробці ультразвуком з використанням, наприклад, потужної ультразвукової установки.

Водна композиція, згідно з даним винаходом, додатково включає суспензуючий агент та буфер, і, при потребі, один або більше консервант та ізотонізуючий агент. Специфічні інгредієнти можуть діяти одночасно як два або більше із зазначених агентів, наприклад, як консервант та буфер, або як буфер та ізотонізуючий агент.

Прийнятними суспензуючими агентами для використання у водних суспензіях згідно з даним винаходом є похідні целюлози, наприклад, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, альгірати, хітозан, декстрини, желатин, поліетиленгліколі, поліоксиетилен- та поліоксипропілен ефіри. Краще, коли натрій карбоксиметилцелюлоза застосовується у концентрації від 0,5 до 2%, найкраще, 1% (вага/об'єм). Прийнятними змочувальними агентами для використання у водних суспензіях згідно з даним винаходом є поліоксиетилен похідні сорбітан ефірів, наприклад, полісорбат 20 та полісорбат 80, лецитин, поліоксиетилен- та поліоксипропілен ефіри, натрій дезоксихолат. Краще, коли полісорбат 20 використовується у концентрації від 0,5 до 3%, ще краще, від 0,5 до 2%, найкраще, 1,1% (вага/об'єм).

Прийнятними буферами є солі слабких кислот, і вони мають застосовуватись у кількості, достатній, щоб встановити величину pH даної дисперсії у межах від нейтрального до вельми слабоосновного значення (до pH 8,5), краще, у межах pH від 7 до 7,5. Особлива перевага віддається суміші динатрій фосфату (безводному) (звичайно приблизно 0,9% (вага/об'єм) та моноватрій фосфату моногідрату (звичайно приблизно 0,6% (вага/об'єм)). Даний буфер також робить даму дисперсію ізотонічною і, крім того, менш схильною до флокуляції ефіру, що суспендований в ній.

Консерванти являють собою антимікробні речовини та антиоксиданти і можуть вибиратись із групи, що включає бензойну кислоту, бензиловий спирт, бутильований гідроксипропіл, бутильований гідрокситолуол, хлоробутол, галат, гідроксибензоат, ЕДТА, фенол, хлорокрезол, метакрезол, бензотоній хлорид, міристил-γ-піколінін хлорид, ртутьацетатфеніл та тимерозал. Зокрема, бензиловий спирт може застосовуватись у концентрації до 2% (вага/об'єм), краще, до 1,5% (вага/об'єм).

Ізотонізуючими агентами є, наприклад, хлорид натрію, декстроза, манітол, сорбітол, лактоза, сульфат натрію. Зазначені суспензії звичайно містять від 0 до 10% (вага/об'єм) ізотонізуючого агента. Манітол може застосовуватись у концентрації від 0 до 7%. Проте, краще, коли ізотонічність даної суспензії забезпечується одним або більшою кількістю електролітів у концентрації від приблизно 1 до приблизно 3% (вага/об'єм), особливо, від приблизно 1,5 до приблизно 2% (вага/об'єм), оскільки іони допомагають запобігти флокуляції суспендованого ефіру. Зокрема, електроліти буфера слугують ізотонізуючими агентами.

Особливо необхідною характеристикою депо-препарату для ін'єкцій є легкість його введення. Зокрема, бажано, щоб така ін'єкція могла робитись максимально швидко і за допомогою максимально тонкої голки. Це може бути реалізовано на водних суспензіях даного винаходу за умови, що їх в'язкість має бути нижче приблизно 75 мПа·с, краще, нижче 60 мПа·с. Водні суспензії з такою або нижчою в'язкістю легко набираються у шприць (наприклад, з ампули) і легко вводяться через тонку голку (наприклад, голку 21 G ½, 22 G 2 або 22 G 1¼).

В ідеальному випадку водні суспензії, згідно з даним винаходом, мають містити максимально можливу кількість промедикаменту, щоб звести до мінімуму об'єм, котрий вводиться, та мінімально можливу кількість

інших інгредієнтів. Зокрема, така композиція буде містити (за вагою, відносно загального об'єму даної композиції):

- (a) від 3 до 20% (вага/об'єм) промедикаменту;
- (b) від 0,5 до 2% (вага/об'єм) змочувального агента;
- (c) один або більше буферів у кількості, достатній для встановлення величини рН даної композиції у межах від нейтрального значення до вельми слабкоосновного (рН8,5);
- (d) від 0,5 до 2% (вага/об'єм) суспензуючого агента;
- (e) до 2% (вага/об'єм) консервантів; та
- (f) воду, скільки потрібно до 100%.

Зважаючи на корисні властивості 9-гідроксиісперидону для лікування ряду розладів, даний винахід стосується також фармацевтичної композиції, як розглянуто вище, для застосування як медикаменту у лікуванні психозів, шизофренії, шизоафективних розладів, нешизофренічних психозів, поведінкових порушень, що пов'язані з невродегенеративними розладами, наприклад, при деменції, поведінкових порушень при олігофренії та аутизмі, синдрому Туретта, біполярної манії, депресії, стану тривоги.

Крім того, даний винахід стосується використання даної композиції, як описано вище, для приготування медикаменту для лікування психозів, шизофренії, шизоафективних розладів, нешизофренічних психозів, поведінкових порушень, що пов'язані з невродегенеративними розладами, наприклад, при деменції, поведінкових порушень при олігофренії та аутизмі, синдрому Туретта, біполярної манії, депресії, стану тривоги.

На додаток, даний винахід стосується способу лікування теплокровних тварин, зокрема, людей, що потерпають від психозів, шизофренії, шизоафективних розладів, нешизофренічних психозів, поведінкових порушень, що пов'язані з невродегенеративними розладами, наприклад, при деменції, поведінкових порушень при олігофренії та аутизмі, синдрому Туретта, біполярної манії, депресії, стану тривоги, зазначений спосіб включає призначення терапевтично ефективної кількості водної суспензії як описано вище. Як правило, зазначений препарат вводять приблизно через кожні три тижні або, при можливості, навіть через більші проміжки часу. Дозування препарату має варіювати у межах від приблизно 2 до 4мг/кг ваги тіла.

Наступні приклади мають на меті проілюструвати даний винахід.

Експериментальна частина

А. Одержання 9-гідроксиісперидон пальмітат ефіру N,N'-дициклогексилкарбодіімід (1,39г; 6,8ммоль) додавали до розчину гексадеканової кислоти (1,54г; 6ммоль) у дихлорометані (140мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. 9-гідроксиісперидон (2,13г; 5ммоль) додавали до реакційної суміші з наступним додаванням 4-піролідипіридину (93мг; 0,63ммоль). Дану суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду (200мл), і суміш екстрагували три рази хлороформом (100мл). Об'єднані органічні шари осушували (MgSO₄), фільтрували та випарювали. Дану суміш розтирали у діізопропіловому ефірі (100мл), фільтрували та піддавали перекристалізації у ізопропанолі (60мл). Дані кристали відфільтровували та висушували і одержували 9-гідроксиісперидон пальмітат ефір (2,67г; 80,4%).

В. Приклади композицій

Препарати, що наведені нижче, готували згідно з наступним загальним рецептом: Поверхнево-активну речовину, суспензуючий агент та буфер розчиняли шляхом перемішування у воді при кімнатній температурі, і даний розчин стерилізували шляхом нагрівання протягом 30 хвилин при 121°C. Активний інгредієнт (у мікронізованій формі) піддавали стерилізації шляхом гамма опромінення при 25кГй і суспендували у попередньо одержаному розчині за стерильних умов. Відповідні скляні ампули наповнювали до приблизно 30% від їх загальної місткості даною суспензією та молольним середовищем, і потім проводили вальцювання при приблизно 50 обертах/хвилину протягом кількох годин. Одержані субмікронні композиції потім перепускали через сито для вилучення молольного матеріалу та зберігали за стерильних умов. Препарат А (у мікронізованій формі) вальцювали протягом 0 годин, В протягом 4 годин, С 7 годин та D 38 годин.

Препарат (вага/об'єм)

9-гідроксиісперидон пальмітат	7,02% (4,5%
	9-гідрокси- ісперидону)
полісорбат 20	1,1%
натрій карбоксиметилцелюлоза 30мПа-с	1%
бензиловий спирт парентеральний	1,5%
динатрій фосфат безводний	0,9%
мононатрій фосфат моногідрат	0,6%
вода, скільки потрібно до	100%

В'язкість та величини рН для кожної із одержаних у такий спосіб дисперсій А-D наступні:

Препарат	рН	в'язкість
А	8,19	±7мПа-с
В	7,9	±8мПа-с
С	8,02	±9мПа-с
Д	7,98	±10мПа-с

Розподіл частинок за розміром визначали за допомогою приладу Мастерсайзер Х (Mastersizer X) а питому поверхню за допомогою приладу Мастерсайзер S. Для препаратів А-D були одержані наступні значення:

Препарат	Розмір частинок (мкм)			Питома поверхня (м ² /г)
	10%	50%	90%	
A	2,51	6,03	7,64	1,3
B	0,62	1,38	6,83	6,5
C	0,52	0,74	1,15	13,5
D	0,43	0,52	0,65	>15

Препарати C та D були піддані випробуванню на стабільність протягом 3 місяців, і для них були отримані наступні результати:

Препарат	Розмір частинок (мкм)			Питома поверхня (м ² /г)
	10%	50%	90%	
C	0,27	0,40	0,62	13,5
D	0,52	0,75	1,18	не визначалась

С. Фармакологічні приклади

С.1. Фармакологічне випробування F1 та аналогічних олійних препаратів

Кожен із чотирьох препаратів A-D вводився чотирьом коротконогим гончим собакам внутрішньом'язово у m.biceps femuris лівої задньої лапи при дозуванні 2,5мг/кг ваги тіла з використанням голки 21 G 1½ BD Microlance (Мікроланс); проблем при введенні ін'єкції через шприць не виникало. Для визначення рівнів 9-гідроксириперидону у плазмі протягом 2 місяців брали проби крові. На основі експериментальних даних були обчислені наступні фармакокінетичні параметри (середнє значення ± стандартне відхилення):

Препарат	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (дні)	AUC _{0-t_l} (нг·годин/мл)
A	41,1 (±22,1)	12 (±5)	19487 (+7697)
B	86,4 (±30,5)	7(±3)	25769 (±9782)
C	139(±33)	1,8 (±1,5)	28603 (±4305)
D	132(+60)	6,3 (±1,5)	34852 (±14055)