



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61898

(13) C2

(51) 7 A61K31/50, A61P25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ЕФІРІВ 9-ГІДРОКСИРИСПЕРИДОНУ, СПОСІБ ЇЇ  
ОДЕРЖАННЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗА ЇЇ ДОПОМОГОЮ

1

2

(21) 98052747

(22) 12 05 1997

(24) 15 12 2003

(86) PCT/EP97/02504, 12 05 1997

(31) 96201429 6

(32) 20 05 1996

(33) EP

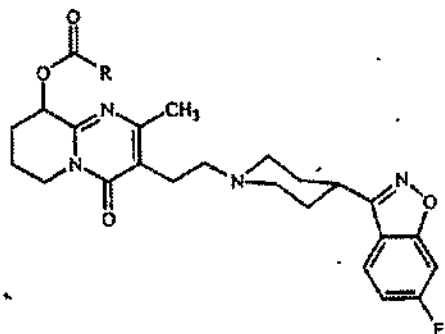
(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

(72) Франсуаз Марк Карел, BE, Ембредхтс Роджер  
Каролус, BE, Борхиджз Херман Карел, BE, Мон-  
бапю Джохан, BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н В, BE

(56) EP, A, 0 368 388, 16 05 1990

WO, A, 96 39397, 12 12 1996

(57) 1 Фармацевтическая композиция, пригодная  
как препарат замедленного всасывания для внут-  
римышечного или подкожного введения, содер-  
жащая в качестве активного ингредиента терапев-  
тически эффективное количество сложного эфира  
жирной кислоты 9-гидроксирисперидона, имеюще-  
го формулуили его соли, или стереоизомера или стереоизо-  
мерной смеси, где R — это неразветвленный C<sub>9-13</sub>-  
алкильный радикал, а в качестве фармацевтиче-  
ски приемлемого носителя — воду, в которой сус-  
пендирован активный ингредиент2 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что R  
представляет собой неразветвленную C<sub>15</sub>-цепь  
(пентадецильную) и активным ингредиентом яв-  
ляется пальмитат 9-гидроксирисперидона3 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что  
она дополнительно содержит суспендирующее  
средство и смачивающее средство4 Композиция по п 3, отличающаяся тем, что  
суспендирующим средством является натрийкар-  
боксиметилцеллюлоза и смачивающим средством  
— полисорбат 205 Композиция по п 4, отличающаяся тем, что  
она дополнительно содержит один или несколько  
ингредиентов, выбранных из консерванта, буфера  
и изотонирующего средства6 Композиция по п 5, отличающаяся тем, что  
консервантом является бензиловый спирт и изо-  
тонирующим средством — маннит или фосфатный  
буфер7 Композиция по п 6, отличающаяся тем, что  
концентрация маннита составляет от 2 до 7 %8 Композиция по п 7, отличающаяся тем, что  
концентрация маннита составляет 5 %9 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что  
она содержит по весу в расчете на общий объем  
композиции

от 3 до 20 % (вес /об) пролекарства,

от 0,05 до 0,2 % (вес /об) смачивающего средст-  
ва,от 0,5 до 2 % (вес /об) суспендирующего средст-  
ва,

до 2 % (вес /об) консервантов и

воды до 100 %

10 Композиция по п 9, отличающаяся тем, что  
содержит дополнительно одно или несколько изо-  
тонирующих средств, достаточных для того, чтобы  
сделать композицию изотонической с помощью  
сыворотки11 Композиция по п 10, отличающаяся тем, что  
изотонирующее средство содержится в концен-  
трации от 1 до 10 % (вес /об)12 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что  
она имеет вязкость менее 75 мПа · с13 Композиция по п 12, отличающаяся тем, что  
она имеет вязкость менее 60 мПа · с14 Композиция по любому из пп 1-13, отлича-  
ющаяся тем, что в качестве препарата замедленно-  
го всасывания для внутримышечного или подкож-  
ного введения она пригодна для лечения  
шизофрении, психозов нешизофренического про-  
исхождения, поведенческих расстройств, связа-  
нных с нейродегенеративными нарушениями, на-  
пример со слабоумием, поведенческими  
нарушениями, связанными с задержкой психического

(13) C2

(11) 61898

(19) UA

развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой

15 Способ приготовления фармацевтической композиции по любому из пунктов 1-13, в котором осуществляют смешивание активного ингредиента с носителем до получения гомогенной смеси

16 Способ по п. 15, **отличающийся** тем, что смешивают смачивающее средство с водой, добавляют к смеси консервант, диспергируют в смесь суспендирующее средство и активный ингредиент и гомогенизируют смесь, при этом все действия производят при перемешивании смеси

17 Способ по п. 16, **отличающийся** тем, что после диспергирования суспендирующего средства

в смеси дополнительно растворяют при перемешивании изотонирующее средство

18 Способ лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих нарушений, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой путем назначения пациенту эффективного количества композиции по пп. 1-13 в дозах от 2 до 4 мг/кг массы тела через каждые три недели или с более продолжительными интервалами

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, пригодной в качестве препарата замедленного всасывания для внутримышечного или подкожного введения, содержащему

(1) в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество эфира жирной кислоты 9-гидроксириперидона или его соли или стереоизомера или стереоизомерной смеси и

(2) фармацевтически приемлемый носитель, где фармацевтически приемлемым носителем является вода и в ней суспендирован активный ингредиент,

и к способу получения такой композиции. Кроме того, изобретение включает применением такой фармацевтической композиции в качестве лекарственного средства для лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих нарушений, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой

Рisperидон представляет собой 3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил) -1-пиперидил]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он. Его получение и фармакологическая активность описаны в EP-0196132 (патент-аналог US-4804663). В качестве примера могут служить различные общепринятые фармацевтические лекарственные формы, включающие таблетки, капсулы, капли, суппозитории, растворы для перорального введения и растворы для инъекций. На практике рisperидон обычно вводят как основное действующее вещество в таблетки или в буферный раствор для перорального или внутримышечного введения. Конкретные растворы для перорального или внутримышечного введения описаны в WO-96/01652.

Рisperидон представляет собой сильнодействующее лекарственное средство, имеющее относительно узкий терапевтический индекс. Он может оказывать нежелательное побочное действие при передозировке, вызывая, особенно, экстрапирамидное нарушение (EPS) и, в меньшей степени, артериальную гипотензию (вследствие

периферической альфа-адренаргической активности). С целью получения антипсихотического эффекта общая суточная доза рisperидона для больного составляет от около 2 до около 8 мг, для смягчения поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, общая суточная доза обычно является меньшей и предпочтительно составляет от около 0,5 до около 2 мг. Доза может быть изменена в зависимости от индивидуальных особенностей больного и при комбинированной лекарственной терапии.

В силу ряда причин рisperидон желателно вводить в виде препарата длительного или замедленного действия (замедленного всасывания), который является эффективным в течение продолжительно периода времени, предпочтительно в течение 3-х недель или более.

WO-94/25460 (аналог EP-0697019) относится к первому такому препарату замедленного всасывания и касается соли рisperидона, слабодорастворимой солевой формы рisperидона, которая может быть суспендирована в фармацевтически приемлемом носителе, например в воде или в масле, и может быть введена подкожно или внутримышечно. Однако эта соль имеет менее, чем оптимальные фармакологические свойства. Выделение из этого препарата активного ингредиента является слишком быстрым, что приводит к относительно высоким исходным уровням в плазме и неадекватной средней продолжительности действия, обе эти характеристики при применении действительно эффективного препарата замедленного всасывания могут быть заметно улучшены.

WO-95/13814 касается препарата пролонгированного действия для парентерального введения, где рisperидон находится в микроинкапсулированной форме, т.е. включен в биосовместимый, биоразлагаемый, образующий стенки материал (например полимер, такой как ди-(полилактид), сополимеризованный с гликолидом). Микроинкапсулированные препараты имеют подходящие фармакокинетические свойства, но способы их получения на фармацевтических заводах являются весьма усложненными.

Поэтому в настоящее время все еще существует потребность в эффективном и легкодоступ-

ном препарате замедленного всасывания на основе рисперидона или соединения, похожего на рисперидон

Известно, что рисперидон в ходе обмена веществ преобразуется в 9-гидроксирисперидон, который имеет фармакологический профиль и активность, сравнимые с таковыми исходного лекарственного препарата рисперидона, но при этом имеет более длительный период полувыведения. Рисперидон распределяется и выводится из тканей головного мозга более быстро, чем его метаболит 9-гидроксирисперидон. 9-гидроксирисперидон, его энантиомерные формы и его сложные эфиры  $C_{2-20}$ -алкановой кислоты описаны в EP-0368388 (патенты-аналоги US-5158952 и US-5254556). Такие эфиры рассматривают как потенциально ценные пролекарства активного метаболита рисперидона, применяемого в препаратах замедленного всасывания.

Проблем, связанных с генетическим полиморфизмом при метаболизме рисперидона до его активного метаболита 9-гидроксирисперидона, можно, вероятно избежать путем введения вместо самого рисперидона метаболита или его длительного действующего пролекарства.

Действительно, при метаболизме рисперидона особую роль играет генетический полиморфизм дебризохинового типа. Как следствие, людей на основе их метаболического показателя можно разделить на следующие фенотипы: с плохим, средним и интенсивным обменом веществ. Такой метаболический показатель определяют как отношение дебризохина, выделившегося с мочой, к дебризохину, выделившемуся с 4-гидроксиметаболитом, в течение 8 часов после перорального введения 10 мг дебризохина. Более 99% населения стран Востока является фенотипами с интенсивным обменом веществ, люди с плохим обменом веществ здесь встречаются довольно редко. Однако у кавказской расы только около 90% населения являются фенотипами с интенсивным или средним обменом веществ. Примерно 10% населения имеют плохой обмен веществ и недостаточное количество фермента дебризохин-гидроксилазы.

Продолжительность действия и пиковые уровни активных ингредиентов в плазме (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) зависят от дебризохинового метаболического показателя человека, подвергнутого лечению рисперидоном. Более конкретно, у людей с плохим обменом веществ высокие временные пиковые уровни рисперидона по всей вероятности достигаются в том случае, когда общую суточную дозу вводят в виде однократной дозы. Это может привести к нежелательным побочным эффектам, например к экстрапирамидному синдрому (EPS) и артериальной гипотензии.

На метаболизм рисперидона, кроме того, оказывают влияние индивидуальные особенности человека, а также тот факт, что в клинической практике субъекты, подвергаемые лечению рисперидоном, обычно получают дополнительное медикаментозное лечение, например транквилизаторы, нейролептические средства, например галоперидол, антидепрессанты и т.д., все из ко-

торых могут конкурировать с рисперидоном из-за фермента дебризохин-гидроксилазы. Такие взаимодействия лекарственных веществ могут оказывать значительное влияние на метаболизм рисперидона, особенно у людей с интенсивным обменом веществ, и могут привести к появлению нежелательного действия лекарственного средства у больных, получающих такое дополнительное медикаментозное лечение.

Настоящее изобретение является результатом исследований, направленных на создание эффективного, хорошо переносимого препарата длительного или замедленного действия (замедленного всасывания) на основе эфира алкановой кислоты 9-гидроксирисперидона, который является терапевтически эффективным в течение, по меньшей мере, трех недель или более. Выражение «эффективный в течение, по меньшей мере, трех недель или более» означает, что уровни активного ингредиента 9-гидроксирисперидона в плазме (свободного спирта, выделившегося посредством гидролиза из сложного эфира алкановой кислоты) должны составлять примерно выше 10 нг/мл. С другой стороны для того, чтобы состав можно было назвать эффективным, уровни активного ингредиента в плазме должны все время оставаться ниже порогового значения, равного примерно 100 нг/мл. Пороговое значение представляет собой средний уровень активного ингредиента в плазме в течение значительного периода времени, например в течение, более 15 минут, выше которого больные могут испытывать нежелательные побочные эффекты, или наоборот значение уровня активного ингредиента в плазме, при котором все чаще является приемлемой системная топерантность к препарату. Вследствие, например, неожиданного всплеска выделения активного ингредиента пороговое значение не удерживает высокие уровни в плазме в течение короткого периода времени, например в течение менее 15 минут.

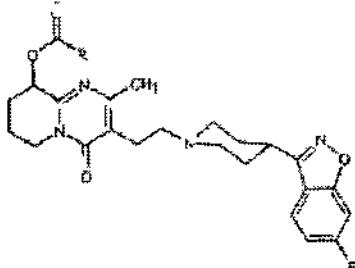
Обе упомянутые выше особенности - уровни активного ингредиента в плазме, которые должны находиться выше минимальной терапевтической концентрации, но ниже порогового значения, вызывающего побочное действие, - следует рассматривать как основные требования, которым должен соответствовать препарат замедленного всасывания для того, чтобы он был приемлемым для лечения больных. Ограничение количества введений лекарственного средства и появление нежелательных побочных эффектов после каждого введения, несомненно, улучшит податливость больных терапии. Однако, кроме этих основных требований, может быть высказан ряд дополнительных пожеланий, которые дополнительно улучшат податливость больных терапии, наиболее важными из них являются хорошая местная топерантность к лекарственному средству и облегчение его введения.

Хорошая местная топерантность означает минимальную чувствительность и воспаление в месте инъекций, облегчение введения лекарственного средства зависит от размера иглы и продолжительности времени, необходимого для введения дозы конкретного лекарственного средства.

Кроме того, препарат замедленного всасывания должны быть устойчивыми и иметь срок годности при нормальных условиях, по меньшей мере, 2 года

Исследования, направленные на создание эффективного, хорошо переносимого препарата длительного или замедленного действия (замедленного всасывания) на основе сложного эфира алкановой кислоты 9-гидроксириперидона, который удовлетворяет вышеуказанным требованиям, привели к обнаружению того, что фармацевтическая композиция, подходящая в качестве препарата замедленного всасывания для внутримышечного или подкожного введения, должна содержать

(1) в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество сложного эфира жирной кислоты 9-гидроксириперидона, имеющего формулу



или его соли или стереоизомера или стереоизомерной смеси, где R представляет собой неразветвленный  $C_9$ - $19$ -алкильный радикал, и

(2) фармацевтически приемлемый носитель, и она отличается тем, что фармацевтически приемлемым носителем является вода и в ней суспендирован активный ингредиент

Неожиданно было обнаружено, что водные суспензии сложных эфиров  $C_{10}$ - $20$ -алкановых кислот 9-гидроксириперидона (где R представляет собой неразветвленный  $C_9$ - $19$ -алкильный радикал) являются сравнимыми с соответствующими суспензиями в неводной среде и масляными суспензиями, и в некоторых отношениях они представляют собой по сравнению с ними гораздо лучшие препараты с точки зрения замедленности всасывания. Это явилось неожиданным, поскольку в данной области существует догмат, согласно которому препараты замедленного всасывания должны содержать липофильные лекарственные вещества, растворенные или суспендированные в липофильной среде. Поэтому до сих пор сложные эфиры  $C_{10}$ - $20$ -алкановых кислот 9-гидроксириперидона растворяли или суспендировали в маслах, подходящих для внутримышечного введения, в частности в кунжутном масле.  $C_{10}$ - $20$ -алкановые кислоты выбирают из группы, состоящей из декановой (каприновой), ундекановой, додекановой (лауриновой), тридекановой, тетрадекановой (миристиновой), пентадекановой, гексадекановой (пальмитиновой), гептадекановой, октадекановой (стеариновой), нонадекановой и эйкозановой кислот. Полагали, что вследствие ограниченной растворимости в воде, сложные эфиры следует суспендировать в маслах. Было найдено, что сложный эфир, имеющий  $C_{15}$  (пентадецильную) цепь и активный ингредиент, соответствующий пальмитату 9-

гидроксириперидона, является превосходным эфиром как с фармакокинетической точки зрения, так и с точки зрения толерантности

Для дополнительного улучшения толерантности к лекарственному средству далее будут рассмотрены несколько суспензий с различным размером частиц пальмитата 9-гидроксириперидона в кунжутном масле, необязательно в присутствии моностеарата алюминия. Было установлено, что между суспензиями с малым и большим размером частиц пролекарства не существует значительной разницы. Присутствие моностеарата алюминия оказывало влияние только на вязкость препарата и на облегчение его введения. В еще одной серии экспериментов было обнаружено, что при уменьшении в препарате замедленного всасывания концентрации пролекарства толерантность к вводимому лекарственному препарату дополнительно улучшалась. Испытания показали, что поскольку масляные суспензии тяжело набираются в шприц, эксперименты начали осуществлять с применением менее вязких носителей, в частности с применением триглицерида со средней цепью (Miglyol™), и в противоположность существующему догмату, с применением в качестве носителя воды. Системная и местная толерантность к препаратам на основе Miglyol™ значительно меньше, чем к препаратам на основе кунжутного масла. Совершенно неожиданно было установлено, что водные суспензии пальмитата 9-гидроксириперидона являются более эффективными, чем препараты на основе кунжутного масла. Они не обладают лишь соответствующей продолжительностью действия, но системная и местная толерантность к ним является приемлемой, и, кроме того, изменение фармакокинетических свойств в зависимости от индивидуальных особенностей больного является поразительно ограниченным.

Фармакокинетические свойства водных суспензий в соответствии с настоящим изобретением могут в ограниченной степени дополнительно зависеть от физико-химических свойств твердого пальмитата 9-гидроксириперидона, например, от размера частиц и формы кристаллов.

Водные композиции в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержат суспендирующий агент и смачивающее вещество и необязательно один или несколько консервантов, буфер и изотонизирующее средство. Некоторые ингредиенты могут одновременно выполнять две или несколько функций, например функцию консерванта и буфера, или функцию буфера и изотонизирующего средства.

Суспензирующими агентами, подходящими для применения в водных суспензиях в соответствии с настоящим изобретением, являются производные целлюлозы, например метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и оксипропилметилцеллюлоза, поливинил-пирролидон, альгинаты, хитозан, декстраны, желатин, полиэтиленгликоли, полوكсизтиленовые и полиоксипропиленовые эфиры. Натрийкарбоксиметилцеллюлозу предпочтительно применяют при концентрации от 0,5 до 2%, наиболее предпочтительно при концентрации 1%

(вес/об) Смачивающими веществами, подходящими для применения в водных суспензиях в соответствии с настоящим изобретением, являются полиоксиэтиленовые производные сложных эфиров сорбитана, например Полисорбат 20 и полисорбат 80, лецитин, полиоксиэтиленовые и полиоксипропиленовые эфиры, деокси-холат натрия. Полисорбат 20 предпочтительно применяют при концентрации от 0,05 до 0,3%, более предпочтительно от 0,05 до 0,2% наиболее предпочтительно от 0,05 до 0,1% (вес/об).

Консерванты представляют собой противомикробные средства и антиокислители, которые можно выбрать из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного гидро-ксианизола, бутилированного гидрокси-толуола, хлорбутола, галлата, гидроксibenzoата, EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты), фенола, хлоркрезола, метакрезола, бензетонийхлорида, миристил-γ-пикколилхлорида, фенилацетата ртути и тимерозала. В частности, бензиловый спирт можно использовать при концентрации до 2% (вес/об) / предпочтительно до 1,5% (вес/об). Изотонирующими средствами являются, например, хлорид натрия, декстроза, маннит, сорбит, лактоза, сульфат натрия. Суспензии подходяще содержат от 1 до 10% (вес/об) изотонирующего средства. Маннит предпочтительно применяют при концентрации от 2 до 7%, более предпочтительно около 5%. Для предотвращения флокуляции суспендированного сложного эфира, и получения изотонической суспензии наиболее предпочтительно применяют один или несколько электролитов при концентрации от около 1 до около 3% (вес/об), в особенности от около 1,5 до около 2% (вес/об), поскольку ионы помогают избежать флокуляции. Кроме того, некоторые электролиты способны к буферированию водной суспензии. В особенности предпочтительным является применение смеси вторичного кислого фосфата натрия (безводного) (обычно около 0,9% (вес/об)) и моногидрата первичного кислого фосфата натрия (обычно около 0,6% (вес/об)), при этом получают изотонический, нейтральный раствор, который менее склонен к флокуляции суспендированного в нем сложного эфира.

В особенности желательным свойством инъекционного препарата замедленного всасывания является облегчение его введения. В частности такое введение (инъекция) должно осуществляться с применением иглы настолько тонкой и небольшой, насколько это возможно, и в течение максимально возможного короткого периода времени. Это можно осуществить путем поддержания вязкости водных суспензий настоящего изобретения ниже около 75 мПа·с, предпочтительно ниже 60 мПа·с. Водные суспензии с такой или меньшей вязкостью можно легко набрать в шприц (например из ампулы), и ввести через посредство тонкой иглы (например иглы 21G1½, 22G2 или 22G¼).

В идеале водные композиции в соответствии с настоящим изобретением, для сохранения минимального объема инъекционного препарата и минимально возможного содержания других ингредиентов, должны содержать максимальную дозу пролекарства. В частности такая композиция

будет содержать по весу в расчете на общий объем композиции

(а) от 3 до 20% (вес/об) пролекарства,

(b) от 0,05 до 0,2% (вес/об) смачивающего вещества,

(с) от 0,5 до 2% (вес/об) суспендирующего агента,

(d) до 2% (вес/об) консервантов,

(е) необязательно одно или несколько изотонирующих средств, достаточных для того, чтобы сделать композицию изотонической с помощью сывортки, и

(f) воды до 100%.

Водные суспензии в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены следующими известными в данной области способами приготовления суспензий, характеризующимися однородным смешиванием активного ингредиента с носителем.

Такой способ может включать стадии

(а) смешивания смачивающего вещества с водой,

(b) добавления к смеси во время смешивания консерванта,

(с) диспергирования в смесь во время смешивания суспендирующего агента,

(d) необязательного растворения в смеси во время смешивания изотонирующего средства,

(е) диспергирования в смесь во время смешивания активного ингредиента и последующей гомогенизации смеси.

Ввиду полезности 9-гидроксириперидона для лечения ряда заболеваний, настоящее изобретение также относится к описанной здесь выше фармакологической композиции, применяемой в качестве лекарственного средства для лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих расстройств, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению описанной здесь выше композиции для получения лекарственного средства для лечения шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих расстройств, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой.

Настоящее изобретение, кроме того относится к способу лечения теплокровных животных, в особенности людей, страдающих от шизофрении, психозов нешизофренического происхождения, поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными нарушениями, например со слабоумием, поведенческих расстройств, связанных с задержкой психического развития и аутизмом, биполярным маниакальным синдромом, депрессией и тревогой, способ включает введение терапевтически эффективного количества описанной здесь выше водной суспензии. Обычно такой препарат вводят примерно через каждые три недели.

или даже, если это возможно, с более продолжительными интервалами. Лекарственная доза обычно составляет от около 2 до 4 мг/кг массы тела.

Для дальнейшей иллюстрации настоящего изобретения приведены последующие примеры.

#### Экспериментальная часть

А Получение пальмитата 9-гидроксириперидона

К раствору гексадекановой кислоты (1,54 г, 6 ммоль) в дихлорметане (140 мл) добавили N,N'-дициклогексилкарбодимид (1,39 г, 6,8 ммоль) и перемешали при комнатной температуре в течение 10 минут. К реакционной смеси добавили 9-гидроксириперидон (2,13 г, 5 ммоль), затем 4-пирролидинопиридин (93 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешали при комнатной температуре в течение 3-х дней. К реакционной смеси добавили воду (200 мл) и три раза экстрагировали хлороформом (100 мл). Смешанные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и выпарили. Смесь растерли в порошок в диизопропиловом эфире (100 мл), фильтровали и перекристаллизовали в изопропанол (60 мл), кристаллы отфильтровали и сушили, при этом получили пальмитат 9-гидроксириперидона (2,67 г, 80,4%).

#### В Примеры композиций

Каждый из нижеприведенных препаратов получили в соответствии со следующей методикой.

Смачивающее вещество смешали с водой при комнатной температуре и добавили консервант. При перемешивании в смесь диспергировали суспендирующий агент и при необходимости добавляли изотонирующее средство. Затем в перемешанную смесь диспергировали активный ингредиент и ее гомогенизировали и поместили в стерильные емкости. Все ингредиенты и вся аппаратура, применяемая во время приготовления водных суспензий были стерильными. В нижеприведенных таблицах все концентрации приведены в% по весу в расчете на объем всего препарата [% (вес / об.)].

#### Препарат 1 (F1)

Пальмитат 9-гидроксириперидона*	15,6% (10% 9-гидроксириперидон)
полисорбат 20	0,2%
натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мра с	2%
бензиловый спирт	1,5%
вода	до 100%

\*Сложный эфир измельчили, но не просеяли

#### Физико-химические свойства F1

pH=6,52	
вязкость =	20мПа с
осмомолярность =	$\pm 210 \text{ мО см/кг}$

#### Препарат 2a, 2b и 2c (F2a, F2b, F2c)

Пальмитат 9-гидроксириперидона*	7,8% (5% 9-гидроксириперидон)
полисорбат 20	0,1%
натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мра с	2%
бензиловый спирт	1,5%
манит	2%
вода	до 100%

\*Сложный эфир измельчили и разделили пу-

тем просеивания на три фракции

F2a (размер частиц <10μм)	вязкость = 19мПа с
F2b (10μм < размер частиц <30μм)	вязкость = 29мПа с
F2c (размер частиц >30μм)	вязкость = 32мПа с

pH=6,86

осмомолярность =  $\pm 280 \text{ мО см/кг}$

#### Препарат 3a, 3b и 3c (F3a, F3b, F3c)

Пальмитат 9-гидроксириперидона*	15,6% (10% 9-гидроксириперидон)
полисорбат 20	0,2%
натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мра с	1%
бензиловый спирт	1,5%
маннит	2%
вода	до 100%

\*Сложный эфир измельчили и путем просеивания разделили на три фракции

F3a (размер частиц <10μм)	вязкость = $\pm 60 \text{ мПа с}$
F3b (10μм < размер частиц <30μм)	вязкость = $\pm 60 \text{ мПа с}$
F3c (размер частиц >30μм)	вязкость = $\pm 60 \text{ мПа с}$

pH=6,74

осмомолярность =  $\pm 280 \text{ мО см/кг}$

#### Препарат 4 (F4)

Пальмитат 9-гидроксириперидона*	7,8% (5% 9-гидроксириперидон)
полисорбат 20	0,2%
натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мра с	1%
бензиловый спирт (для парентерального введения)	1,5%
безводный вторичный кислый фосфат натрия моногидрат первичного кислого фосфата	0,9%
вода	до 100%

\*Сложный эфир измельчили и просеяли с применением соответствующих стандартных сит, при этом активный ингредиент имел следующий гранулометрический состав

90% частиц (по объему)	$\geq 0,5 \mu\text{м}$
50% частиц (по объему)	$\leq 5 \mu\text{м}$
10% частиц (по объему)	$\geq 15 \mu\text{м}$

Эфир стерилизовали путем облучения дозой  $25 \text{ кГу}^{60}\text{Co}$  и смешали с растворителем (фильтровали через 0,22μм мембранный фильтр и подвергнули обработке в автоклаве в течение 30 минут при 121°C) в стерильных условиях

pH=7

вязкость =  $\pm 10 \text{ мПа с}$

осмомолярность =  $\pm 450 \text{ мО см/кг}$

Введение с помощью шприца с размером иг-

лы 22G1¼ не вызывало проблем

Препараты 5a, 5b и 5c(F5a, F5b, F5c)

	F5a	F5b	F5c
Пальмитат 9-гидроксириперидона	15,6%	23,4%	31,2%
полисорбат 20	0,2%	0,2%	0,3%
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза 30мра с	1%	1%	0,5%
бензиловый спирт (для парентерального введения)	1,5%	1,5%	1,5%
безводный вторичный кислый фосфат натрия	0,9%	0,9%	0,9%
моногидрат первичного кислого фосфата натрия	0,6%	0,6%	0,6%
вода до	100%	100%	100%
pH=7	7	7	7
вязкость (мра с)	12	16	16
осмомолярность (МО см/кг)	±450	±450	±450
С помощью шприца с размером иглы 22G 14	ОК	ОК	ОК

С Примеры фармакологических испытаний

С1 Фармакологическое испытание F1 и аналогичных масляных препаратов

Четырем гончим собакам с применением иглы 21G внутримышечно ввели дозу F1, равную 2,5мг/кг массы тела. В таком же эксперименте применяли подобный препарат на основе Miglyol™ (Fα) и на основе кунжутного масла (Fβ), а также

суспензию, содержащую деканоат 9-гидроксириперидона в кунжутном масле (Fγ). С применением иглы 21G ввели также препарат Miglyol™, а оба препарата на основе кунжутного масла ввели с применением иглы 19G. Из экспериментальных данных рассчитали следующие фармакокинетические препараты

	C <sub>max</sub> (нг/мл)	T <sub>max</sub> (часы)	AUC <sub>0-672ч</sub> (нг час/мл)	C <sub>средн</sub> (нг/мл)	C <sub>872час</sub> (нг/мл)
F1	54,6(±7,3)	276(±80)	18210(±1350)	27,1	8,8(±4,7)
Fα	86,5(±33,2)	234(±82)	22082(±6319)	32,9	2,5(≤2,0-7,8)
Fβ	21,9(±9,4)	210(±84)	7054(±3489)	10,5	4,2(≤2,0-6,5)
Fγ	33,1(±18,2)	132(±42)	13875(±6208)	20,6	12,0(±5,6)