EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) EE-EP 2 575 890 B1

(51) Int. Cl.
A61K 47/34 (2006.01)

(12) EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE

(10) Registreeringu number: **E012295**

(11) Patendikirjelduse tõlke number: **EE-EP 2 575 890 B1**

(30) Prioriteediandmed: **31.05.2010**
EP 10382154

(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: **31.05.2011**

(96) Euroopa patenditaotluse number: **11725383.I**

(97) Euroopa patendi väljaandmisest teatamise kuupäev: **01.06.2016**

(97) Euroopa patendi number: **EP 2 575 890**

Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: **30.08.2016**

Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: **17.10.2016**

(73) Patendiomanik:

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.
C/ Julián Camarillo 35,
28037 Madrid, ES

(72) Leiutise autorid:

GUTIERRO ADURIZ, Ibon
c/ Julián Camarillo 35,
E-28037 Madrid, ES

GÓMEZ OCHOA, María Teresa
c/ Julián Camarillo 35,
E-28037 Madrid, ES

(74) Patendivolinik:

Leevi Markus
Patendibüroo KÄOSAAR OÜ
Tähe 94, 50107 Tartu, EE

(54) **Süstitav antipsühhootiline depookompositsioon**

SÜSTITAV ANTIPSÜHOOTILINE DEPOOKOMPOSITSIOON

TEHNILINE VALDKOND

See leiutis on seotud ravimit pikendatult vabastavates vahendites kasutamiseks mõeldud implanteeritavate kompositsioonidega, mis sisaldavad teatud atüüpilisi antipsühhootilisi ravimeid, eriti risperidooni. Täpsemalt on see leiutis seotud kompositsioonidega süstitavate *in-situ* moodustuvate biolagunevate implantaatide jaoks, mis sisaldavad risperidooni.

TAUSTATEAVE

Risperidoon on atüüpiline antipsühhootiline bensisoksasooli ja piperidiini funktsionaalsete rühmadega ravim, mis toimib tugeva dopaminergilise antagonisti ja selektiivse serotoniini retseptori antagonistina. Risperidoon on FDA heakskiidu saanud skisofreeniaravim alates 1993. aastast. See on ainus ravim, mis on praegu heaks kiidetud skisofreenia raviks alla 18-aastastel noortel ja koos liitiumiga bipolaarsete häirete raviks lastel/noortel vanuses 10–18 aastat. Tavapärane skisofreenia risperidooniravi hõlmab igapäevast suukaudsete tablettide võtmist, kuid see on saadaval ka lahuse ja suus lagunevate tablettidena.

Tegelikult on üks peamisi probleeme mõne risperidooniravi saava skisofreeniaga patsiendi korral soovimatus ravis osaleda, eriti kui see tähendab igapäevaste ravimite võtmist. Selle tagajärjeks on ebaregulaarne või ebaühtlane ravi, mis soodustab psühhootilise kriisi avaldumist. Peale selle on sedalaadi ravi tulemuseks suured erinevused patsientide plasmatasemetes (mõõdetuna Cmax ja Cmin vahelise erinevusena), mõjutades sel moel tavaliselt patsiendi meeleolu.

Seetõttu on risperidoon hea ravimikandidaat ravimit pikatoimeliselt manustatavate vahendite jaoks, mille korral patsiente ravitakse pika ajaperioodi jooksul vaid ühe annusega, ilma et hooldajad peaksid tähelepanu pöörama ravimi igapäevasele võtmisele, või kui patsiendi korral on vajalikud homogeensemad plasmatasemed.

Üks tavalisemaid viise risperidooni manustamiseks on praegu depoosüstide abil. Depoosüstid võimaldavad ravimi kasutamist hoolikalt jälgida (vastupidiselt suukaudsetele ravimitele) ning tagada regulaarse kontakti hooldajate ja patsiendi

vahel, tänu millele saab jälgida ravi üldist efektiivsust ja/või tuvastada kõrvaltoimeid. Peale selle on sel moel lihtne välja selgitada režiimirikkujaid ja valmistuda sekkumiseks. Siiski ei suuda *in situ* moodustuvad tehnilises tasemes kirjeldatud implantaadid reguleerida õigesti risperidooni vabanemist implantaadist ega võimalda hankida terapeutilisi plasmatasemeid kahenädalase manustamisrežiimi korral, koos mõistlike erinevustega maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni vahel.

Praegu on pikatoimeline süstitav risperidooniformulatsioon Risperdal Consta® esimene atüüpiline antipsühhootiline depooravim turul. Tegemist on lihasesse süstitava risperidooniga, mis sisaldab PLGA mikroosakeste formulatsiooni ja mis on mõeldud risperidooni ravitasemete edastamiseks iga kahe nädala järel manustades. Enamiku mikroosakestel põhinevate ravimite loomuomase viivitusfaasi tõttu peab patsient esimeste nädalate jooksul pärast esimest manustamist kasutama igapäevaseid suukaudseid risperidooniannuseid. Ligikaudu kolm nädalat pärast üht Risperdal Consta® lihasesisest süsti ja järgnevaid päevaannuseid suukaudse risperidooniga vabastavad mikrokuulid vereringesse piisaval hulgal risperidooni, nii et patsient võib katkestada suukaudsete ravimite igapäevaste annuste võtmise. Sellegipoolest võib see suukaudse manustamise periood olla mitteallumise riskiteguriks. Samuti võib kahe annuse samaaegne sisaldus kehas olla riskiteguriks potentsiaalsete kõrvaltoimete, nagu formulatsiooni ebastabiilne käitumine ja toksilisus, tekkimisel.

Leiutise risperidoonikompositsioonid seevastu võivad tekitada ravimi terapeutilisi plasmatasemeid alates esimesest kuni vähemalt 14 päevani, kõrvaldades alates manustamise hetkest vajaduse ravimi täiendava igapäevase suukaudse manustamise järele. Need kompositsioonid võivad vähendada ka Cmax ja Cmin vahelisi erinevusi, mida on täheldatud igapäevaselt manustatavate suukaudsete tablettide korral, ning sellest tulenevalt vähendada ka patsiendi tujukõikumisi. Peale selle võivad need katta manustamisperioodi, mis on vähemalt sama pikk kui praegu turustatavate ravimit pikendatult vabastatavate risperidooniformulatsioonide korral.

Leiutise kompositsioonid põhinevad biolaguneva kopolümeeri polü(L-laktiid-ko-glükoliidi) maatriksil. Neid polümeere on kasutatud palju aastaid meditsiinirakendustes, nagu Schneideri patendis US 3636956 kirjeldatud

haavaniidid, Kaplani jt patendis US 4523591 kirjeldatud kirurgilised klemmid ja klambrid ning Boswelli jt patendis US 3773919 kirjeldatud ravimi manustamise süsteemid. Enamik olemasolevaid formulatsioone, mis neid biolagunevaid polümeere kasutavad, nõuavad siiski tahke implanteeritava seadme valmistamist enne kehasse manustamist, mille korral seade sisestatakse sisselõike kaudu või kantakse transpordivahendile ja seejärel implanteeritakse. Sellistel juhtudel on ravim ühendatud polümeeriga ja segu vormitud implanteerimiseks teatud kujule, nagu silinder, ketas või kiud. Tahkete implantaatide korral tuleb ravimi manustamise süsteem sisestada kehasse sisselõike kaudu. Need sisselõiked on mõnikord suuremad kui arst seda sooviks ja võivad põhjustada patsientides soovimatust implantaadi või ravimi manustamise süsteemi paigaldamiseks.

Süstitavaid biolagunevaid polümeermaatriksist pikatoimelisi implantaate, mis põhineval piimhappel, glükoolhappel ja/või nende kopolümeeridel, on tehnilises tasemes juba kirjeldatud. Näiteks Berggrenile väljastatud patent US 5620700 kirjeldab biolagunevat oligomeer- või polümeermaterjali, mis sisaldab ravimit lokaalseks kandmiseks haigestunud koe taskusse, nt periodontaalsesse igemetaskusse. Siiski tuleb seda materjali kuumutada kõrge temperatuurini, et see oleks süstimiseks piisavalt voolav ja materjal moodustaks kehas jahtumisel ja kõvastumisel implantaadi.

Brodbeckile väljastatud patent US 6673767 kirjeldab protseduure *in situ* moodustuvate biolagunevate implantaatide saamiseks, kasutades bioühilduvaid polümeere ja bioühilduvaid vees halvasti lahustuvaid lahusteid. Selle dokumendi järgi on võimalik ravimit sisaldav viskoosne polümeerne lahus, mis pärast süstimist vabastab ravimit reguleeritult, saavutada vees halvasti lahustuvate lahustite kasutamisega. Selles dokumendis kasutatakse vees halvasti lahustuvaid lahusteid (vees lahustuvus vähem kui 7%) meetodina vähendamaks ravimi vabanemist vesikeskkondades, võimaldades ravimi algset vabanemist 10% või vähem 24 esimese tunni jooksul. Meie kogemuste põhjal ei saa siiski vees lahustumatute ja/või halvasti lahustuvate lahustite kasutamisega risperidooni algset *in vivo* vabanemist 24 esimese tunni jooksul rahuldavalt reguleerida. Näiteks bensüülalkohol, lahusti, mida on konkreetselt kasutatud patendis US 6673767, põhjustab risperidooni väga kõrgeid plasmatasemeid 3 esimese päeva jooksul ning seejärel langevad

plasmatasemed 7 päeva jooksul väga madalale, samal ajal N-metüülpürrolidoon, vees palju paremini lahustuv lahusti, annab risperidooni palju madalamaid algseid plasmatasemeid ja tagab seega ravimi vabanemise parema regulatsiooni 5 esimese päeva jooksul pärast süstimist. Seda risperidooni vabastamise efekti pole patendis US 6673767 üldse eeldatud.

Samuti Brodbeckile väljastatud patendis US 6331311 on avaldatud ka süstitavad depookompositsioonid, mis sisaldavad bioühilduvat polümeeri, nagu PLGA, lahustit, nagu N-metüül-2-pürrolidoon, ja kasutoovat ainet, nagu ravim, samuti emulgaatorit, nagu polüoolid. Avaldatud kompositsioonid ei toimi siiski rahuldavalt, kui kasutoov aine on risperidoon, kuna kahefaasilise lahuse kasutamine koos emulgaatoritega kiirendab implantaadi hüdratsiooni ning suurendab efektiivset vabastavat pindala, halvendades algse impulsvabastuse reguleerimist ja põhjustades ravimi vabastamise kiiret vähenemist esimestest päevadest järgmisteni.

Dunnile jt väljastatud patent US 4938763 avaldab meetodi süstitava *in situ* moodustuva implantaadi saamiseks. Biolagunev polümeer või kopolümeer, mis on lahustatud veeslahustuvas lahustis koos bioloogiliselt aktiivse ainega kas lahustatakse või dispergeeritakse polümeerses lahuses. Kui polümeerlahus puutub kokku kehavedelikega, siis lahusti dispergeerub ja polümeer tahkub, haarates kaasa polümeermaatriksis oleva ravimi. Ehkki patent 4938763 avaldab veeslahustuvate lahustite kasutamise *in situ* moodustuvate polümeerimplantaatide saamiseks, avaldab see dokument mitmed polümeerid ja lahustid ning isegi proportsionaalsed suhted erinevate koostisosade vahel, mis ei anna tulemuseks rahuldavat implantaati sobivate vabastusnäitajatega, eriti kui implantaat sisaldab toimeainena risperidooni.

Teine viis nende ravimite manustamiseks nõutava lõikuse vältimiseks on vastavat ravimit sisaldavate väikeste polümeeriosakeste, mikrokuulide või mikroosade süstimine. Näiteks patendid US 4389330 ja US 4530840 kirjeldavad meetodit biolagunevate mikroosade preparatsiooniks. Patendid US 5688801 ja US 6803055 on seotud 1,2-bensasoolide mikrokapseldamist polümeeriosakestesse, et saavutada psüühikahäirete ravis ravimi vabanemine pikema aja jooksul. Need mikroosad tuleb enne süstimist uuesti vesilahustesse suspendeerida. Leiutise kompositsioonid seevastu süstitakse vedeliku või pooltahke formulatsioonina, mis

sadeneb lahusti difusiooni tagajärjel pärast süstimist ja moodustab ühe (mitte mitmeosalise) tahke implantaadi.

Nimetatud eelnevate patentide põhjal kirjeldab patent US 5770231 meetodit risperidooni a 9-hüdroksürisperidooni biolagunevate mikroosade tootmiseks pikatoimeliseks vabanemiseks, lahustades ravimit orgaanilises faasis. Siiski põhjustab orgaaniliste lahustite, mis suudavad lahustada risperidooni suures osas või täielikult, kasutamine risperidooni algsete plasmatasemete suurt tõusu ravimi difusiooni ja samal ajal lahusti difusiooni tõttu.

Patent US 7118763 kirjeldab kaht meetodit mitmefaasilise pikaajalise vabanemisega mikroosade formulatsioone erinevate osakeste suuruste või erinevate vabastusprofiilidega mikroosade kombinatsioonide põhjal. Kahe erineva vabastusprofiili kombinatsioon võimaldab ravimi vabastamist pikemate perioodide jooksul kui kaks nädalat. Praktikas nõuab see kombinatsioon siiski osakeste segu vähemalt kahest erinevast partiist, mille tagajärjel mitmekordistuvad lõpptoote spetsifikatsioonid ja suureneb partiide vaheline variaablus. Leiutise kompositsioonid seevastu pakuvad lihtsamat meetodit üheosalise implanteeritava meditsiiniseadme valmistamiseks, võimaldades ühtlaseid ja efektiivseid plasmatasemeid alates esimesest kuni vähemalt 14 päevani.

Lõpuks avaldati patendis WO 2008/153611 A2 suhteliselt suur hulk risperidooniühendeid pikendatult vabastavaid süsteeme. Selle dokumendi autoriteni ei jõudnud aga järeldused, millele käesolevas töös jõuti, mistõttu eirati käesolevaga avaldatud teavet risperidooni esialgse impulsi mõju kohta teatud parameetritele ja suhetele. Täpsemalt ei sisaldanud ükski selle dokumendi formulatsioonidest risperidooni/polümeeri masside suhet vahemikus 25–35%, nagu seda käesolevas patenditaotluses avaldatud formulatsioonides kirjeldatud on. Pealegi teostati kõik patenditaotluses **D1** avaldatud katsed kindlat lahustit, N-metüül-2-pürrolidooni (NMP), kasutades.

Ning kuigi mikroosade formulatsioone saab manustada süstimise teel, ei rahulda need alati biolagunevate implantaatide nõudlust, kuna mõnikord esineb nendega seoses raskusi tööstuslikus tootmises. Peale selle on sisestamise järel tekkivate meditsiiniliste komplikatsioonide korral nende eemaldamine kehast palju

probleemsem kui implanteeritavate kompositsioonide, nagu näiteks selles leiutises käsitletavate, korral.

LEIUTISE KOKKUVÕTE

Seetõttu ei kata tehnilises tasemes juba kirjeldatud lahused olemasolevaid vajadusi risperidoonikompositsioonide, -komplektide ja psüühikahäirete ravimeetodite järele ning seetõttu vajatakse endiselt kompositsioone ja seadmeid, mis võimaldavad ravimit reguleeritult ja ühtlaselt pikema aja jooksul vabastada.

Lahuse aluseks on fakt, et senised uuringud on näidanud, et ravimi algset impulssvabastust saab rahuldavalt reguleerida vähemalt 2 nädala jooksul, kohandades vähemalt üht järgmistest tegurist kas ükshaaval või mis tahes kombinatsioonis.

- Polümeerlahuse viskoossus. Praeguses spetsifikatsioonis järgi mõistetakse polümeerlahuse all kombinatsiooni polümeerist ja lahustist, kus see on lahustatud.
- Risperidooni/polümeeri masside suhe.
- Risperidooni osakeste suurus.
- Polümeerlahuse/ravimi masside suhe.
- Lahusti/risperidooni masside suhe.

Neid tegureid piisavalt kohandades saab vabastamist implantaadist vähemalt kahe esimese nädala jooksul täpselt reguleerida, võimaldades rahuldavaid vabastusprofiile alates kõige esimesest päevast kuni vähemalt 14. päevani, mõnel juhul isegi rohkem kui 30 päeva ja kuni 40 päeva pärast üht manustamist.

Uuringus käsitletavate implanteeritavate kompositsioonide seas pakutakse kompositsioone ja komplekte, milles tahke polümeer või kopolümeer on lahustatud lahustis, mis pole mürgine ja lahustub vees, et moodustada vedel lahus, millesse lisatakse risperidoon. Kui need kompositsioonid puutuvad kokku kehavedelike või veega, difundeerib lahusti polümeeri ja ravimi segust eemale ning vesi difundeerib segusse, kus koaguleerib polümeeri, kapseldades ravimi implantaadi tahkumisel sel

moel polümeermaatriksisse. Seejärel järgib ravimi vabastamine üldisi ravimi polümeermaatriksist difundeerimise või lahustumise reegleid. Leiutise risperidoonikompositsioonid võivad seega moodustada biolagunevas ja bioühilduvas polümeerlahuses suspensiooni või dispersiooni, mille saab manustada süstla ja nõela abil ning mis tahkub kehas lahusti difusiooni tagajärjel, moodustades implantaadi.

Leiutise kompositsioonid sisaldavad vähemalt polümeermaatriksit, lahustit ja ravimit koos vähemalt ühe järgmise parameetri valitud vahemikes ja suhetes kas ükshaaval või kombinatsioonina.

- Polümeerlahuse viskoossus (polümeer + lahusti).
- Risperidooni/polümeeri masside suhe.
- Risperidooni osakeste suurus.

Lisaparameetrid nagu polümeerlahuse (polümeer + lahusti) ja ravimi masside suhe ning lahusti/ravimi masside suhe võivad samuti olla kasulikud leiutise kompositsioonide algse vabastuse reguleerimiseks.

Mõned olulisemad punktid, mille juures leiutise kompositsioonid on näidanud tehnilises tasemes paranemisi, on järgmised.

- Stabiilsus, kasutades tahket toodet eelneva süstimiseks kasutamiskõlblikuks muutmiseks.
- Farmakokineetiline profiil.
  - Algus: leiutise kompositsioonid näitavad alates esimesest päevast terapeutilisi plasmatasemeid, vältides 2–3-nädalast ooteperioodi, mida näitab praegu turustatav pikatoimeline risperidoonitoode.
  - Kestus: leiutise kompositsioonid võivad lubada manustamisintervalli pikendamist võrreldes praegu turustatava pikatoimelise risperidoonitootega.

- Tasemed: leiutise kompositsioonid kutsuvad esile stabiilsemad plasmatasemed ning väiksemad Cmax ja Cmin erinevused kui praegu turustatava pikatoimelise risperidoonitoote korral.

Selle järgi on leiutise esimene aspekt seotud süstitava depookompositsiooniga, mis sisaldab järgmist.

- Ravim, mis on risperidoon ja/või selle metaboliidid või eelravimid mis tahes kombinatsioonis.

- Vähemalt bioühilduv polümeer, mis on piim- ja glükoolhappel põhinev kopolümeer, mille piimhappe ja glükoolhappe monomeeride suhe jääb vahemikku 50 : 50 kuni 75 : 25.

- Vähemalt veeslahustuv lahusti, mille dipoolide moment on ligikaudu 3,9–4,3 D,

kus polümeeri ja lahustit sisaldava lahuse viskoossus on vahemikus 0,5–3,0 Pa.s ning lahusti/ravimi masside suhe on vahemikus 10–4, **mida iseloomustab see,** et ravimi/polümeeri masside suhe on vahemikus 25–35%, väljendatuna ravimi massiprotsendina ravimi pluss polümeeri massist, ning kus ravimi osakeste suurusjaotus on selline, nagu on määratletud 1. nõudes.

Leiutise teine aspekt on seotud selliste kompositsioonide kasutamisega inimkehas skisofreenia või bipolaarsete häirete raviks.

Ning leiutise kolmas aspekt on seotud ravimikomplektiga, mis sobiks kehas biolaguneva implantaadi *in situ* moodustamiseks; implantaat koosneb nimetatud kompositsioonidest, milles risperidooniravim ja bioühilduv polümeer sisalduvad esimeses mahutis ja veeslahustuv lahusti teises, eraldi mahutis. Need mahutid võivad olla süstlad ning esimese ja teise mahuti sisu segamise võib teostada otsese või kaudse ühendamise teel, liigutades seejärel süstalde kolbi edasi-tagasi.

LEIUTISE ÜKSIKASJALIK KIRJELDUS

Leiutise kompositsioonid sisaldavad vähemalt polümeeri või polümeermaatriksit, lahustit ja ravimit.

Polümeer või polümeermaatriks on eelistatavalt bioühilduv ja biolagunev polümeermaatriks. Selleks et manustamise järel kehale raskeid kahjustusi mitte tekitada, on eelistatud polümeerid bioühilduvad, inimkehale mittemürgised, mittekantserogeensed ega põhjusta ulatuslikku koepõletikku. Polümeerid on eelistatavalt biolagunevad, et võimaldada kehaprotsesside kaudu loomulikku lagunemist, nii et need on kasutuselt kõrvaldamiseks valmis ega kogune kehasse. Eelistatud polümeermaatriksid on selle uuringu praktikas valitud lõppsuletud piiripealse karboksüül-, polüpiim- ja polüglükoolhapete kopolümeeride seast, mis on segatud suhtes 50 : 50 kuni 75 : 25 ning mille loomuomane viskoossus on eelistatavalt vahemikus 0,16–0,60 dl/g ja veel eelistatumalt vahemikus 0,25–0,48 dl/g, mõõdetuna kloroformis, mille temperatuur on 25°C ja kontsentratsioon 0,1%. Leiutise kompositsioonide polümeerikomponendi kontsentratsioon on eelistatavalt vahemikus 25–50%, (väljendatuna polümeeri massiprotsendina kogu polümeerilahusest) ja veel eelistatumalt vahemikus 30–40%.

Selle leiutise otstarbel määratletakse esitatud spetsifikatsioonis polümeeri loomuomast viskoossust (η_{inh}) suhtelise viskoossuse naturaallogaritmi η_r ja polümeeri massikontsentratsiooni c suhtena:

$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r) / c$$

ning suhteline viskoossus (η_r) on lahuse viskoossuse r| ja lahusti viskoossuse η_s suhe, st:

$$\eta_r = \eta / \eta_s$$

Kui pole teisiti määratud, on loomuomase viskoossuse väärtused esitatud spetsifikatsioonis mõõdetud temperatuuril 25 °C kloroformis kontsentratsiooniga 0,1%. Loomuomase viskoossuse väärtust võetakse esitatud spetsifikatsioonis, nagu tehnilises tasemes üldiselt aktsepteeritud, arvesse polümeeri molekulmassi kaudse näitajana. Sel moel näitab polümeeri loomuomase viskoossuse vähenemine, mõõdetuna antud kontsentratsioonis teatud lahustis, mis on sama monomeerkompositsiooni ja suletud lõpprühmadega, polümeeri molekulmassi vähenemist (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974).

Eelistatavad **lahustid** on mittetoksilised, bioühilduvad ja parenteraalseks süstimiseks sobivad. Toksilisust põhjustada võivaid lahusteid ei tohi kasutada ühegi materjali elusorganismi süstimiseks. Veelgi eelistatavamalt on valitud lahustid bioühilduvad, et need ei põhjustaks rasket koeärritust ega nekroosi süstekohas. Seega kuulub lahusti ICH suuniste järgi eelistatavalt II või III klassi ning veelgi eelistatavamalt III klassi. *In-situ* implantaadi moodustamiseks peaks lahusti füsioloogiliste vedelikega kokku puutudes eelistatavalt kiiresti polümeersest lahusest ümbritsevate kudede suunas difundeeruma. Seega on lahusti eelistatavalt veeslahustuv ja veelgi eelistatavamalt dipoolmomendiga ligikaudu 3,9–4,3 D temperatuuril 25 °C. Kõige eelistatavamad lahustid on DMSO, N-metüülpürrolidoon ja PEG.

Ravim on eelistatavalt risperidoon ja/või metaboliit või vastav eelravim. See ravim on eelistatavalt vähemalt osaliselt lahustis suspendeerunud. Ravimi lahustuvus lahustis on eelistatavalt väiksem kui 90 mg/ml, veel eelistatumalt väiksem kui 65 mg/ml ja kõige eelistatumalt alla 10 mg/ml. Sellise madala lahustuvuse eelis on, et ravimi algne impulssvabastus, kui lahusti difundeerib välisesse vesikeskkonda, on oluliselt väiksem. Peale selle pakutakse ravimit lõplikes leiutise kompositsioonides eelistatud kontsentratsiooniga vahemikus 4–16 wt%, väljendatuna ravimi protsendina kompositsiooni kogumassist. Veel eelistatumalt on ravimi sisaldus vahemikus 7–15% ja kõige eelistatumalt ligikaudu 13% kompositsiooni kogumassist.

Üks leiutise kompositsiooni algse vabastamise reguleerimist mõjutavaid tegureid on polümeerlahuse viskoossus. Polümeerlahuse, mida määratletakse kombinatsioonina polümeermaatriksist ja lahustist, milles see lahustatakse, eelistatud viskoossus jääb vahemikku 0,5–7,0 Pa·s, veel eelistatumalt vahemikku 0,5-3,0 Pa·s ja kõige eelistatumalt vahemikku 0,7-3,0 Pa·s.

Teine tegur, mis mõjutab leiutise kompositsiooni algse vabastamise reguleerimist, on risperidooni/polümeeri massisuhe. Selle masside suhte vahemikud, mis on väljendatud ravimi massi protsendina ravimi pluss polümeeri massi suhtes, peavad jääma vahemikku 25–35% massist.

Kolmas leiutise kompositsiooni algse vabastamise reguleerimist mõjutav tegur on

ravimi osakeste suurus. Suured osakesed pakuvad väiksemat pindala massi kohta, vähendades seega algset vabastamist (impulssi), kuid seejärel võib vabastamist edasi lükata kuni polümeermaatriksi lagunemise alguseni. Teisest küljest kutsuvad väikesed osakesed esile kõrgemaid impulsitasemeid ravimi lihtsama difundeerimise tõttu väikestest osakestest implantaadi tahkumise ajal, millele järgnevad pidevad ravimi vabastamise tasemed tänu ravimi difusiooni- ja implantaadi erosiooniprotsesside kombinatsioonile. Järelikult kasutatakse eelistatud uuritavas koosluses suurt osakeste suurusjaotust, kombineerides suuri ja väikeseid osakesi erinevates suhetes, et vähendada algset impulssvabastust ja säilitada ravimi ühtlane vabastamine, difundeerides esimeses faasis väiksemaid osakesi ja vabastades polümeeri lagunemisel järk-järgult suuremaid osakesi. Osakeste eelistatud suurusjaotus on järgmine: mitte rohkem kui 10% väiksemate kui 10 mikroni suuruste osakeste kogumahust ja mitte rohkem kui 10% suuremate kui 225 mikroni suuruste osakeste kogumahust. Peale selle on d0,5 väärtus eelistatavalt vahemikus 60–130 mikronit.

Lisaks ülalnimetatud teguritele võivad algse vabastamise reguleerimist hõlbustada ka järgmised leiutise kompositsioonide komponentide vahelised suhted.

Massisuhe polümeerlahuse (polümeer + lahusti) ja risperidooni koguste vahel leiutise kompositsioonides on eelistatavalt vahemikus 15 kuni 5, veel eelistatumalt vahemikus 12 kuni 5 ja kõige eelistatumalt vahemikus 7 kuni 6,5. Kõige eelistatumates kooslustes on see massisuhe ligikaudu 6,66, nagu on näidatud alltoodud näidetes (vt näide 12).

Massisuhe lahusti ja risperidooni koguste vahel (lahusti (mg) / risperidoon (mg)) leiutise kompositsioonides on eelistatavalt vahemikus 12 kuni 4, veel eelistatumalt vahemikus 10 kuni 4 ja kõige eelistatumalt vahemikus 5 kuni 4. Kõige eelistatumates kooslustes on see massisuhe ligikaudu 4,66 (vt näide 13 allpool). See suhe määratleb implantaadi tahkumise lahusti difundeerumise tagajärjel ja seega polümeeri sadestumise. Sellest tulenevalt on see parameeter seotud ka polümeerlahuses lahustunud/dispergeerunud ravimi proportsionaalse hulgaga ning reguleerib seega seda, kas implantaadist difundeeritakse veel ravimit või mitte.

Valikuliselt võib polümeermaatriksisse lisada ka aluselise aine, mille vees

lahustuvus on madalam kui 0,02 mg/ml, eelistatavalt molaarsuhtega >2/5 (ravim / aluseline aine). Eelistatud aluselised ained on leelis- või leelismuldhüdroksiidid, näiteks magneesiumhüdroksiid. Eelistatavalt on magneesiumhüdroksiidi osakeste suurus väiksem kui 10 mikronit.

Veel üks uuringu aspekt on seotud komplektiga, mis koosneb esimesest mahutist, milleks on eelistatavalt süstal, viaal, seade või kassett, millest kõik on ühekordselt kasutatavad või mitte, mis sisaldab tahkel kujul polümeeri, eelistatavalt külmkuivatatud, nt PLGA ja risperidoon (sisaldades või mitte sisaldades täiendavalt $Mg(OH)_2$) sobivates hulkades, ning teisest mahutist, milleks on samamoodi eelistatavalt süstal, viaal, seade või kassett, millest kõik on ühekordselt kasutatavad või mitte, mis sisaldab veeslahustuvat lahustit. Vajaduse korral võib mõlema mahuti sisu olla ühendatud näiteks liitmiku või emas-/isassüstla kasutamise teel, ja teineteisega segatud, nii et leiutises käsitletavad kompositsioonid on muudetud kasutamiskõlblikuks, näiteks liigutades süstalde kolbi edasi ja tagasi. Illustreerivaid eelistatavaid kooslusi on kujutatud 35. joonisel fig (läbi ühendusseadme ühendatud süstlad) ja 36. joonisel fig (läbi otsese keerme ühendatud süstlad).

Eelistatud koosluses moodustavad leiutise süstitavad depookompositsioonid edasi $Mg(OH)_2$ molekulaarsuhtega vahemikus 2/3 kuni 2/5, väljendatuna ravimi ja $Mg(OH)_2$ vahelise molaarsuhtena.

Täiendavas eelistatud koosluses on süstitav depoolahus steriilne nagu lõpptoode. Teises eelistatud koosluses steriliseeritakse bioühilduv polümeer varem, kasutades aseptilist täiteprotsessi, eelistatavalt sellist, mis hõlmab kiiritamist vahemikus 5–25 KGy. Kolmandas koosluses steriliseeritakse lahustis eelnevalt lahustatud bioühilduv polümeer, kasutades filtreerimisprotsessi filtris, mille avade suurus on 0,22 µm.

Veel ühes eelistatud koosluses on süstitavas depookompositsioonis vähemalt kompositsiooni ravim ja/või bioühilduv polümeer saadetud lõppsteriliseerimisele, eelistatavalt kiiritades vahemikus 5–25 KGy.

JOONIS FIGTE LÜHIKIRJELDUS

Joonis fig fig 1. Risperidooni *in vitro* vabastusprofiil 1. võrdlusnäite kompositsiooni korral (risperidoon, polümeer ja vees lahustumatu

lahusti).

Joonis fig 2. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni 1. võrdlusnäite kompositsiooni (risperidoon, polümeer ja vees lahustumatu lahusti) süstimise järgsed *in vivo* plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 3. Risperidooni *in vitro* vabastusprofiil 1. näite kompositsiooni korral (risperidoon, polümeer ja vees lahustuvad lahustid, millel on erinev dipoolmoment).

Joonis fig 4. Risperidooni *in vitro* vabastusprofiil 2. näite kompositsiooni korral (risperidoon, polümeer ja vees lahustuv lahusti, milles risperidooni lahustuvus on kõrge).

Joonis fig 5. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni 2. näite kompositsiooni (risperidoon, polümeer ja vees lahustuv lahusti, milles risperidooni lahustuvus on kõrge) süstimise järgsed *in vivo* plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 6. Risperidooni *in vitro* vabastusprofiil 3. näite kompositsiooni korral (risperidoon, polümeer ja vees lahustuvad lahustid, milles risperidooni lahustuvus on keskmine kuni madal).

Joonis fig 7. Risperidooni *in vitro* vabastusprofiil 4. näite kompositsioonide korral (erinevad polümeeri kontsentratsioonid lahustis).

Joonis fig 8. Risperidooni *in vitro* vabastusprofiil 5. näite kompositsioonide korral (madal polümeeri kontsentratsioon lahustis, milles risperidooni lahustuvus on kõrge).

Joonis fig 9. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 5. näite kompositsiooni (lahus madala polümeeri kontsentratsiooni ja kõrge lahustuvusega risperidooni suhtes) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 10. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 6. näite kompositsiooni (lahusti suhtes keskmine polümeeri kontsentratsioon) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 11. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 7. näite kompositsioonide (erinevad ravimi annused) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 12. Risperidooni *in vitro* vabanemisprofiil 8. näite kompositsiooni B korral (erinevate suurustega osakesed).

Joonis fig 13. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 8. näite kompositsiooni A (erinevad osakeste suurused) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 14. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 8. näite kompositsiooni B (erinevad osakeste suurused) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 15. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 8. näite kompositsiooni B (erinevad osakeste suurused) süstimise järgsed plasmatasemed koertel.

Joonis fig 16. Risperidooni *in vitro* vabanemisprofiil 9. näite kompositsioonide korral (polümeerlahuse erinevad viskoossused).

Joonis fig 17. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 9. näite kompositsioonide (polümeerlahuse erinevad viskoossused) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 18. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 9. näite kompositsioonide (polümeerlahuse erinevad viskoossused) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 19. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 9. näite kompositsioonide (polümeerlahuse erinevad viskoossused) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 20. Risperidooni *in vitro* vabanemisprofiil 10. näite kompositsioonide korral (erinevad ravimi/polümeeri masside suhted, kus lahustiks on DMSO).

Joonis fig 21. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 10. näite

kompositsioonide (erinevad ravimi/polümeeri masside suhted) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 22. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 10. näite kompositsioonide (erinevad ravimi/polümeeri masside suhted) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 23. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 10. näite kompositsioonide (erinevad ravimi/polümeeri masside suhted) süstimise järgsed plasmatasemed koertel.

Joonis fig 24. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 11. näite kompositsioonide (erinevad polümeerlahus/ravim masside suhted) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 25. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 12. näite kompositsioonide (erinevad lahusti/ravimi masside suhted) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 26. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 13. näite kompositsioonide (valikuline $Mg(OH)_2$ lisamine) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 27. Risperidooni *in vitro* vabanemisprofiil 14. näite kompositsioonide korral (erinevad valmistamisviisid).

Joonis fig 28. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 14. näite kompositsioonide (erinevad valmistamisviisid) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 29. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 14. näite kompositsioonide (erinevad valmistamisviisid) süstimise järgsed plasmatasemed koertel.

Joonis fig 30. Risperidooni *in vitro* vabanemisprofiil 15. näite kompositsioonide korral (kiiritusega steriliseerimine).

Joonis fig 31. Risperidooni *in vitro* vabanemisprofiil 15. näite kompositsioonide korral

(kiiritusega steriliseerimine).

Joonis fig 32. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 15. näite kompositsioonide (kiiritusega steriliseerimine) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 33. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* 15. näite kompositsioonide (kiiritusega steriliseerimine) süstimise järgsed plasmatasemed küülikutel.

Joonis fig 34. Risperidooni pluss 9-OH-risperidooni *in vivo* võrdleva 2. näite kompositsioonide (enne kunstlike protsesside kaudu saadud kompositsioonid) süstimise järgsed plasmatasemed koertel.

NÄITED

Järgmised näited illustreerivad uuringu andmeid, mistõttu ei tohiks neid pidada piiravateks.

Selles leiutises, ilma piiranguteta ja seoses *in vivo* näidetega, on „esmase impulsi” või esmase vabanemise all mõeldud risperidooni pluss 9-OH-risperidooni plasmatasemete summat, mida kutsutakse selles kirjelduses ka „aktiivseks osaks”, süstimise hetkest kolmanda manustamisjärgse päevani. Lisaks, selle uuringu mõistes, ilma piiranguteta ja seoses näidetega, peetakse esmase purske faasi aegse aktiivse osa sobivaks plasmatasemeks alla 100 ng/ml Beagle’i tõugu koerte ja Uus-Meremaa valgete küülikute korral, kui manustatud annused on 2,5 mg/kg risperidooni koertele ja 5 mg/kg risperidooni küülikutele.

Võrdlev näide 1. Implanteeritav kompositsioon, mis sisaldab vees mittelahustuvat lahustit (näide vasta uuringu andmetele).

Selles näites oli implanteeritava preparaadi kompositsioon järgmine.

Koostisosa	Kogus (mg)
Resomer®RG752S (polümeer)	100
Risperidoon	25
Bensüülbensoaat (lahusti)	233,3

RG752S, 75 : 25 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim)

Risperidooni implanteeritav preparaat valmistati lahustades polümeeri täielikult lahustis ja seejärel suspendeerides ravimit sellesse polümeerlahusesse.

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemist formulatsioonist selle näite korral hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav kogus preparaati süstiti eeltäidetud süstaldest 21G nõela kasutades kolbidesse, milles oli eelsoojendatud vabanemiskeskkond. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h, 1 p, 3 p, 6 p, 8 p, 10 p, 13 p, 17 p, 21 p, 23 p, 28 p, 31 p, 35 p, 42 p) koguti 5 ml vabanemiskeskkonda ja asendati see värske puhverlahusega ning risperidooni kogus proovis määrati UV-spektrofotomeetriaga. Selle näite implantaatidest vabanenud risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 1. Tulemused on esitatud implantaatidest vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina.

Nagu jooniselt fig 1 näha, on risperidooni vabanemine esimese 24 tunni jooksul ligi 20% süstitud kogusest ja ligi 50% esimese 48 tunni jooksul. See leid ei vasta varasematele õpetustele, nagu US 6 673 767, kuna see vees halvasti lahustuv lahusti ei ole ilmselgelt võimeline kontrollima risperidooni esmast vabanemist polümeeri maatriksist.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule.

Selle näite risperidooni preparaat süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p ja 28 p möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiil on näidatud joonisel fig

2. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on sisuliselt võrdväärne risperidooniga. Nagu sellelt jooniselt näha on, põhjustas 15 mg risperidoonile vastava koguse süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele väga kõrge esmase plasmataseme vabanemise, millele järgnes kiire langus ilma märkimisväärsete plasmatasemeteta 3. päevast edasi. Kõigil 3 loomal esinesid ägedad kõrvaltoimed, mis olid seotud risperidooni aktiivse osa kõrgete plasmatasemetega 15 min pärast süsti, mis näitab üsna kehva kontrolli ravimi esmase vabanemise üle, mis saavutati selle kompositsiooniga.

Näide 1. Erineva dipoolmomendiga erinevate vesilahustuvate lahustite uuring.

Selles näites oli implanteeritava preparaadi kompositsioon järgmine.

Koostisosa	Kompositsioon 1	Kompositsioon 2	Lahusti dipoolmoment (D)
	Kogus (mg)		
Resomer®RG503 (polümeer)	100	100	
Risperidoon	25	25	
Dimetüülsulfoksiid (lahusti)	233,3	—	3,96
1,4-dioksaan (lahusti)	—	233,3	0,45

RG503, 50 : 50 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim)

Risperidooni implanteeritav preparaat valmistati ette, lahustades polümeeri täielikult ühes viidatud veeslahustuva erineva dipoolmomendiga lahustis (DMSO või 1,4-dioksaan) ja suspendeerides seejärel ravimit neisse lahustesse.

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemist formulatsioonidest selle näite korral hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav kogus preparaati süstiti eeltäidetud süstaldest 21G nõela kasutades kolbidesse, milles oli eelsoojendatud vabanemiskeskkond. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne

ajastatud ajapunktides (2 h, 1 p, 3 p, 6 p, 8 p, 10 p, 13 p, 17 p, 21 p, 23 p, 28 p, 31 p, 35 p, 42 p) koguti 5 ml vabanemiskeskkonda ja asendati see värske puhverlahusega ning risperidooni kogus proovis määrati UV-spektrofotomeetriaga.

Formulatsioonidest vabanenud risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 3. Tulemused on esitatud implantaatidest vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina. Nagu on näha jooniselt fig 3 ja võrreldes joonisega fig 1 (mis vastab võrdlevale näitele 1), võimaldab veessegunevate lahustite kasutamine vees mittesegunevate lahustite asemel uuringus implanteeritavates lahustes täpsemat kontrolli risperidooni esmase difusiooni üle polümeeri maatriksist. See näide näitab ka lahusti dipoolmomendi mõju risperidooni vabanemisele uuringu implanteeritavatest kompositsioonidest. Madalama dipoolmomendiga lahustite (dioksaan) põhjustab kõrgemat risperidooni difusiooni kui lahustid, millele on kõrgem dipoolmoment (DMSO), umbes 3,9–4,3 D, kus lahustid vähendavad märgatavalt ravimi difusiooni 2 nädala vältel.

Näide 2. Risperidooni suhtes kõrge lahustuvusega lahustite uuring.

Selles näites oli implanteeritava preparaadi kompositsioon järgmine.

Koostisosa	Kogus (mg)
Resomer®RG752S (polümeer)	100
Risperidoon	25
Bensüülalkohol (lahusti)	233,3

RG752S, 75 : 25 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim)

Selle näite risperidooni implanteeritav preparaat valmistati ette, lahustades polümeeri täielikult risperidooni suhtes kõrge lahustuvusega veessegunevas lahustis (bensüülalkohol) ja suspendeerides seejärel ravimi sellesse polümeerlahusesse.

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemist formulatsioonist selle näite korral hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav kogus preparaati süstiti eeltäidetud süstaldest 21G nõela kasutades kolbidesse, milles oli eelsoojendatud

vabanemiskeskkond. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h, 1 p, 3 p, 6 p, 8 p, 10 p, 13 p, 17 p, 21 p, 23 p, 28 p, 31 p, 35 p, 42 p) koguti 5 ml vallandamiskeskkonda ja asendati see värske puhverlahusega, risperidooni kogus proovis määrati UV-spektrofotomeetriaga.

Formulatsioonist vabanenud risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 4. Tulemused on esitatud implantaatidest vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina. Nagu on näha jooniselt fig 4, põhjustab risperidooni suhtes kõrge lahustuvusega lahustite kasutamine kõrge, ligi 30% risperidooni esmase difusiooni ja ravimi vabanemise polümeeri maatriksist esimese 3 päeva ja järgneva nädala vältel.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Selle näite risperidooni preparaat süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p ja 28 p möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 5. Tulemused on avaldatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha viidatud joonisel, põhjustas 15 mg risperidoonile vastava koguse testitud kompositsiooni süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele väga kõrged esmased plasmatasemed, millele järgnes kiire langus ilma märkimisväärsete plasmatasemeteta 5. päevast edasi. Kõigil 3 loomal esinesid kõrvaltoimed, mis olid seotud risperidooni aktiivse osa kõrgete plasmatasemetega 15 min pärast süsti, mis näitab väga halba kontrolli ravimi esmase vabanemise üle, mis saavutati selle kompositsiooniga, mis sisaldab risperidooni suhtes kõrge lahustuvusega lahustit.

Näide 3. Erineva risperidooni lahustuvusega lahustite uuring.

Selle juhtumi korral valmistati risperidooni implanteeritav preparaat, lahustades täielikult polümeeri Resomer®RG503 (RG503, 50 : 50 piimhape/glükoolhape, Boehringer Ingelheim) erinevates lahustites (NMP, PEG ja DMSO), millel oli keskmine kuni madal risperidooni lahustuvus (kõigil juhtudel alla 65 mg/ml), ja suspendeerides seejärel risperidooni vastavas lahustis.

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemist selle näite preparaadist hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav preparaadi kogus süstiti eeltäidetud süstaldest kolbidesse, kasutades 21G nõela, millele järgnes eelsoojendatud vabanemiskeskkonna ettevaatlik lisamine. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h, 1 p, 3 p, 6 p, 8 p, 10 p, 13 p, 17 p, 21 p, 23 p, 28 p, 31 p, 35 p, 42 p) koguti 5 ml vabanemiskeskkonda ja asendati see värske puhverlahusega, risperidooni kogus proovis määrati UV-spektrofotomeetriaga.

Formulatsioonidest vabaneva risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 6. Tulemused on esitatud formulatsioonidest vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina. Nagu on näha joonisel fig 6, võimaldab väiksema risperidoonilahustuvusega (võrreldes kõrge lahustuvusega, nagu joonis fige 4 näites 2) lahusti kasutamine esialgset kontrollitud risperidooni difusiooni polümeeri maatriksist ning kontrollitud vabanemist kuni vähemalt 28. päevani. Seega risperidooni madala lahustuvusega lahustite, nagu DMSO, kasutamine, nagu selles näites, võimaldab täpsemat kontrolli lahusti difusiooni ja polümeeri sadestumise ajal vabaneva ravimi üle.

Näide 4. Lahusti suhtes erinevate polümeerikontsentratsioonide uuring

Selles näites olid implanteeritavate preparaatide kompositsioon järgmine.

	Kompositsioon 1	Kompositsioon 2	Kompositsioon 3	Kompositsioon 4
Koostisosa	Kogus (%)			
Resomer® RG5 03 (polümeer)	10	20	30	40
Dimetüülsulfoksiid (lahusti)	90	80	70	60

RG503, 50 : 50 piimhape/glükoolhape (Boehringer Ingelheim)

Risperidooni implanteeritavad preparaadid valmistati ette, lahustades polümeeri erinevates proportsioonides täielikult lahustis ja seejärelsuspendeerides ravimit neisse polümeerlahustesse.

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemist selle näite preparaadist hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav preparaadi kogus süstiti eeltäidetud süstaldest kolbidesse, kasutades 21G nõela, millele järgnes eelsoojendatud vabanemiskeskkonna ettevaatlik lisamine. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h, 1 p, 3 p, 6 p, 8 p, 10 p, 13 p, 17 p, 21 p, 23 p, 28 p, 31 p, 35 p, 42 p) koguti 5 ml vallandamiskeskkonda ja asendati see värske puhverlahusega, risperidooni kogus proovis määrati UV-spektrofotomeetriaga.

Formulatsioonidest vabanenud risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 7. Tulemused on esitatud formulatsioonidest vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina. Nagu on näha joonisel fig 7, tekitab madala polümeeri kontsentratsiooniga (10% m/v) polümeeri maatriksi lahuste kasutamine äärmiselt kõrge risperidooni esmase vabanemise, mistõttu on risperidooni difusiooni kontrollimine väga keeruline. Kuigi polümeeri kontsentratsiooni suurendamine 20% (m/v) tasemele parandab märkimisväärselt võimalust kontrollida polümeeri

maatriksist vabanevat risperidooni, ei ole see siiski piisav, et täielikult kontrollida esmast risperdiooni difusiooni vabanemist, mis on esimese 24 tunni vältel ligi 15%. Polümeeri kontsentratsioonid 30% ja 40% (m/v) viivad tõhusa esmase ravimi vabanemise kontrollini, saavutades kontrollitud vabanemise ligi 35–42 päevaks.

Näide 5. Lahusti suhtes madala (10%) polümeeri kontsentratsiooni uuring, kus lahusti on risperidooni suhtes väga kõrge lahustuvusega.

Selles näites oli implanteeritava preparaadi kompositsioon järgmine.

Koostisosa	Kogus (mg)
Resomer®RG752S (polümeer)	100
Risperidoon	25
Bensüülalkohol (lahusti)	900

RG752S, 75 : 25 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim)

Risperidooni implanteeritav preparaat valmistati ette, lahustades polümeeri täielikult risperidooni suhtes väga kõrge lahustuvusega lahustis (bensüülalkohol) ja suspendeerides seejärel ravimit sellesse polümeerlahusesse. Polümeeri kontsentratsioon lahusti suhtes oli madal (10%).

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemist formulatsioonist selle näite korral hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav kogus preparaati süstiti eeltäidetud süstaldest 21G nõela kasutades kolbidesse, milles oli eelsoojendatud vabanemiskeskkond. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h, 1 p, 3 p, 6 p, 8 p, 10 p, 13 p, 17 p, 21 p, 23 p, 28 p, 31 p, 35 p, 42 p) koguti 5 ml vabanemiskeskkonda ja asendati see värske puhverlahusega, risperidooni kogus proovis määrati UV-spektrofotomeetriaga.

Selle näite implantaatidest vabanenud risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 8. Tulemused on esitatud formulatsioonist vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina. Nagu on näha joonisel fig 8 ja kooskõlas joonisel fig 7 esitatud näite 4 tulemustega, ei ole polümeeri kontsentratsioon 10% (m/v) polümeerlahuses piisav, et hoida

risperidooni implanteeritavas lahuses, ning kutsub seetõttu esile liiga kõrge risperidooni esmase difusiooni esimeste päevade vältel.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Risperidooni kompositsioon süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p ja 28 p möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 9. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha sellel joonisel fig, põhjustas 15 mg risperidoonile vastava koguse süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele väga kõrge esmase plasmataseme vabanemise, millele järgnes kiire langus ilma märkimisväärsete plasmatasemeteta 5. päevast edasi. Kõigil 3 loomal esinesid kõrvaltoimed, mis olid seotud risperidooni aktiivse osa väga kõrgete plasmatasemetega 15 min pärast süsti, mis näitab väga halba kontrolli ravimi esmase vabanemise üle, mis saavutati selle polümeeri maatriksi madala polümeeri kontsentratsiooniga kompositsiooniga.

Näide 6. Lahusti suhtes keskmiste (25%) polümeeri kontsentratsioonide uuring.

Selles näites olid implanteeritavate preparaatide kompositsioonid järgmised.

Koostisosa	Kogus (mg)
Resomer®RG503 (polümeer)	41,7
Risperidoon	25
Polüetüleenglükool 300 (lahusti)	125

RG503, 50 : 50 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim)

Risperidooni implanteeritavad preparaadid valmistati ette, lahustades polümeeri täielikult lahustis ja suspendeerides seejärel ravimit sellesse polümeerlahusesse. Polümeeri kontsentratsioon lahusti suhtes oli keskmine (25%).

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Risperidooni kompositsioon süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 10. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha viidatud joonisel fig, põhjustas 15 mg risperidoonile vastava koguse preparaadi süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele mõõdukate esmaste plasmatasemete vabanemise, millele järgnes langus 2. päevani ja stabiilsed plasmatasemed kuni vähemalt 24 päevaks. Selles näites saadud tulemused vastavad 4. näites saadud tulemustele, kus 20% (m/v) või kõrgemad polümeeri kontsentratsioonid polümeerlahuse suhtes olid võimelised kontrollima risperidooni esmasp difusiooni ja saavutama pikema aja vältel kestvat ravimi vabanemist.

Näide 7. Erinevate ravimi annuste uuring

Selle näite risperidooni implanteeritav preparaat valmistati ette, lahustades täielikult polümeeri Resomer®RG503 (RG503, 50 : 50 piimhape/glükoolhape, Boehringer Ingelheim) DMSO lahustis ja pihustades seejärel sobiva koguse ravimit, et saavutada lõplik ravimi annus 7–13% (m/v) (risperidooni kaal kompositsiooni

kogukaalu suhtes).

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Selle näite risperidooni preparaat süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 11. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha sellel joonisel fig, põhjustas 15 mg risperidoonile vastava koguse kompositsiooni süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele mõõdukad ja kontrollitud esmased plasmatasemed. Ravimi annuse tõstmine on seotud ravimi madalama esmase difusiooni ja vabanemisega, põhjustades tulemusena vähenemise esmastes plasmatasemetes. Seega on suurem ravimi annus eelistatav pikaajaliste preparaatide korral, et saavutada paremini tasakaalustatud plasmatasemed kogu ravimi vabanemise ajal. Üldiselt on eelistatav ravimi annuse suuruse vahemik 4 ja 16% vahel ja eelistatum vahemik 7 ja 13% vahel, mis on väljendatud ravimi kaaluprotsendina kogu kompositsiooni suhtes.

Näide 8. Erinevate osakeste suuruste uuring.

Selles näites testiti vastavalt uuringule järgnevaid implanteeritavate preparaatide kompositsioone.

Kompositsioon A:

Koostisosa	Kogus (mg)
Resomer®RG503 (polümeer)	100
Risperidoon	25
Dimetüülsulfoksiid (lahusti)	233,3

Kompositsioon B.

Koostisosa	Kogus (mg)
Resomer®RG503 (polümeer)	50
Risperidoon	25
Dimetüülsulfoksiid (lahusti)	166,7

RG503, 50 : 50 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim)

Risperidooni implanteeritavad preparaadid valmistati ette, lahustades polümeeri täielikult lahustis ja suspendeerides seejärel ravimit sellesse polümeerlahusesse.

Järgmisi erinevaid risperidooni osakeste suuruste jaotusi hinnati samas preparaadis.

- 25–350 mikronit: d0,1 25 mikronit ja d0,9 350 mikronit (mitte rohkem kui 10% ravimiosakestest väiksema suurusega kui 25 mikronit ja mitte rohkem kui 10% osakestest suurema suurusega kui 350 mikronit).
- 25–225 mikronit: d0,1 25 mikronit ja d0,9 225 mikronit (mitte rohkem kui 10% ravimiosakestest väiksema suurusega kui 25 mikronit ja mitte rohkem kui 10% osakestest suurema suurusega kui 225 mikronit).
- 90–150 mikronit: sõelutud 90–150 mikroni vahel
- 45-90 mikronit: sõelutud 45-90 mikroni vahel
- Jahvatatud, <10 mikronit: ravim jahvatatud d 0,9, 10 mikronini (mitte rohkem kui 10% osakestest suuremad kui 10 mikronit).

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemist preparaadist, mis vastas kompositsioonile B, hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav preparaadi kogus süstiti eeltäidetud süstaldest 21G nõela kasutades kolbidesse, millele järgnes eelsoojendatud vabanemiskeskkonna ettevaatlik lisamine. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h ja 1 p ning perioodiliselt kuni maksimaalselt 35 p) koguti 5 ml vabanemiskeskkonda ja asendati värske puhverlahusega ning risperidooni kogus tehti kindlaks UV spektrofotomeetriaga.

Selle näite implantaatidest vabanenud risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 12. Tulemused on esitatud implantaadist vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina. Nagu võib vaadelda joonisel figt 12, soosisid väikesed ravimiosakesed (vähem kui 10 mikronit) *in vitro* ravimi difusiooni esimeste päevade vältel pärast implanteeritava formulatsiooni manustamist samas, kui erinevate suurustega osakestega segu kasutamine, kus olid suuremad ja väikesemad osakesed, vähendas esmast difusiooni.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Selle näite kompositsioonidele A ja B vastavaid preparaate süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonis figtel 13 ja 14, vastavalt kompositsiooni A ja B kohta. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu nendelt joonis figtelt on näha, põhjustas 15 mg risperidoonile

vastava koguse kompositsiooni A ja B süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele mõõduka ja kontrollitud esmased plasmatasemed, millele järgnesid märkimisväärsed plasmatasemed kuni vähemalt 21 päeva. Väiksema suurusega osakesed põhjustavad plasmataseme esmase tõusu ning lühendavad plasmatasemete terapeutilist vahemikku. Suurema suurusega osakeste kasutamine, seega vältides väiksemaid, põhjustas esmase purskeefekti olulise vähenemise, vähendades ravimi difusiooni, ja ravimi vabanemise viivituse kuni polümeeri maatriks lagunes. Nagu on näha jooniselt fig 14, kutsus kontrollitud suurusega osakestega segu kasutamine esile paremini kontrollitava esmase vabanemise difusioonifaasis, millele järgnes plasmatasemete tõus, kui algas polümeeride lagunemine.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Beagle'i tõugu koerale

Selle näite kompositsiooni B risperidooni preparaate süstiti lihasesiseselt Beagle'i tõugu koertele, kes kaalusid keskmiselt 10 kg. Süstitud kogus vastas 25 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Koerte koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 15. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile.

Selle näite kompositsioonile B vastava risperidoonipreparaadi, mis vastab 25 mg risperidoonile, süstimine Beagle'i tõugu koertele põhjustas kontrollitud esmased plasmatasemed, millele järgnesid märkimisväärsed plasmatasemed kuni vähemalt 28 päeval, nagu on näha joonisel fig 15. Nagu enne seoses kompositsiooni B lihasesisese manustamisega küülikutele (joonis figed 13 ja 14) mainitud, avaldas selle sama kompositsiooni manustamine koertele sama muutlikkuse seoses ravimi osakeste suurusega. Väiksed osakesed (<10 mikronit) kutsusid esile kõrgemad

esmased plasmatasemed ja suhteliselt kiire languse, võrreldes segudega, milles oli nii väikseid kui suuri osakesi (25–225 mikronit), mille kombinatsiooniga on võimalik vähendada esmaseid plasmatasemeid ja mis soosib jätkusuutlikumaid plasmatasemeid aja möödudes.

Näide 9. Polümeerlahuse viskoossuse uuring.

Risperidooni implanteeritavad preparaadid valmistati ette, lahustades polümeeri täielikult lahustis DMSO või NMP ja suspendeerides seejärel ravimit sellesse polümeerlahusesse. Erineva viskoossusega polümeerlahuste saamiseks olid preparaadid järgmised.

Polümeeri tüüp	Polümeer (%)	Polümeerse lahuse viskoossus (Pa.s)
Resomer®RG5 03	10	0,03
Resomer®RG752S	30	0,10
Resomer®RG5 03	20	0,18
Resomer®RG752S	40	0,43
Resomer®RG75 3 S	30	0,66
Resomer®RG5 03	30	1,12
Resomer®RG5 03	35	2,73
Resomer®RG5 04	30	6,12
Resomer®RG5 03	40	6,77

RG752S ja RG753S, 75 : 25 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim) RG503 ja RG504, 50 : 50 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim)

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemine preparaadist selle näite korral hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav preparaadi kogus süstiti eeltäidetud süstaldest 21G nõela kasutades kolbidesse, millele järgnes eelsoojendatud vabanemiskeskkonna ettevaatlik lisamine. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati

horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h ja 1 p ning perioodiliselt kuni maksimaalselt 42 p) koguti 5 ml vabanemiskeskkonda ja asendati värske puhverlahusega ning risperidooni kogus tehti kindlaks UV spektrofotomeetriaga.

Selle näite implantaatidest vabanenud risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 16. Tulemused on esitatud implantaadist vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina. Nagu on näha joonisel fig 16, viivad madala viskoossusega polümeerlahused risperidooni täiesti kontrollimatu (0,03 Pa.s) ja kiire ning kõrge esmase difusioonini (0,18 Pa.s). Teisalt põhjustavad polümeerlahused viskoossusega vahemikus 1,12–6,77 Pa.s hästi kontrollitud *in vitro* ravimi difusiooni esimeste päevade vältel pärast implanteeritava formulatsiooni manustamist, millele järgnes mõõdukas ravimi vabanemise kiirus ligi 35–42 päeva vältel.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Selle näite risperidooni kompositsioone süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p ja 28 p möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonis figtel 17, 18 ja 19. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha nendel joonis figtel, põhjustas 15 mg risperidoonile vastava koguse madala polümeerlahuse viskoossusega (0,1 Pa.s) kompositsioonide süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele kõrged esmased plasmatasemed, kuid nende tasemete kiire languse. Keskmise viskoossusega (0,43 Pa.s) polümeerlahus kutsub siiski esile esmased kõrged plasmatasemed, kuigi nende langus on mõõdukam kui madalama viskoossuse korral. Vastupidiselt põhjustasid kõrgema viskoossusega

polümeerlahused kontrollitavaid esmaseid plasmatasemeid, millele järgnesid märkimisväärsed plasmatasemed kuni vähemalt 21 päeva, mil viskoossus ületas 0,5 Pa.s. Üldiselt on polümeerlahuse eelistatud viskoossuse vahemik 0,5 ja 7,0 Pa.s vahel ning veelgi eelistatum vahemik 0,7 ja 2,0 Pa.s vahel.

Näide 10. Erinevate ravimi/polümeeride massi suhete uuring

Risperidooni implanteeritavad preparaadid valmistati ette, lahustades polümeeri Resomer®RG503 täielikult lahustis ja vallandades prolongeeritult ravimit, et saavutada järgmine ravimi/polümeeri moolisuhe väljendatud protsendiliselt risperidooni osakaaluna, võttes arvesse polümeeri ja risperidooni kogukaalu.

Risperidooni/polümeeri massi suhe [Risperidoon/(polümeeri+Risperidooni) (%w/w)]							
15,0	20,0	25,0	30,0	33,3	35,0	37,5	40,0

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemist mõnest selle näite formulatsioonist hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav formulatsiooni kogus süstiti eeltäidetud süstaldest kolbidesse, kasutades 21G nõela, millele järgnes eelsoojendatud vabanemiskeskkonna ettevaatlik lisamine. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h ja 1 p ning perioodiliselt kuni maksimaalselt 42 p) koguti 5 ml vabanemiskeskkonda ja asendati värske puhverlahusega ning risperidooni kogus tehti kindlaks UV spektrofotomeetriaga.

Formulatsioonidest vabaneva risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 20. Tulemused on esitatud formulatsioonist vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina. . Selles näites esitatud risperidooni/polümeeri suhe vahemikus 15–35% näitab risperidooni vastuvõetavat*in vitro* algset difusiooni ja vabanemisaega üle 28 päeva. Teisest küljest näitasid näiteks 40% suhted ebapiisavat kontrolli *in vitro* ravimi vabanemise üle, tõenäoliselt seetõttu, et kompositsioonis oleva polümeeri kogus ei olnud piisav risperidooni õigeks maatriksisse haaramiseks.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Mõnesid selle näite risperidooni kompositsioone süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonis figtel 21 ja 22. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu nimetatud joonis figtel näha, andis 15 mg risperidoonile vastava formulatsioonikoguse süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele kõik selles näites esitatud juhud, et näidata plasmatasemeid esimest päevast kuni vähemalt 24. päevani. Mõnel juhul andsid kompositsioonid aga mõõduka ja hästi kontrollitud algse plasmataseme ja seejärel püsivad tasemed 24 päeva jooksul nii, et algsete plasmatasemete (esimesel päeval) ja järgnevatel päevadel täheldatud plasmatasemete vahel ei olnud olulist erinevust. Samas andsid kompositsioonid mõnel muul juhul ebapiisavalt kontrollitud algsed plasmatasemed, mille korral oli plasmatase esimesel päeval kõrge ja järgmistel päevadel vähenes oluliselt, kuni plasmatasemed stabiliseerusid ning säilisid ravimi täieliku vabanemiseni. Need leiud olid väga üllatavad, kuna eeldati seda, et mida väiksem on ravimi/polümeeri masside suhe, seda paremini kontrollitud on esmane vabanemine, kuna juuresoleva polümeeri hulk ravimi haaramiseks ja säilitamiseks on suurem. Siin leidsime aga seda, et 25%-st väiksemad suhted ei põhjustanud risperisooni sobivat vabanemist ja näitasid esimesel manustamisjärgsel perioodil suurt difusiooni kompositsioonidest. Teisest küljest suutsid vahemikku 25–35% jäävad suhted anda päris algusest saadik püsivamaid plasmatasemeid, väiksemate erinevustega esmaste tasemete (esimesel päeval) ja järgnevate tasemete (järgmistel päevadel) vahel. Lõpuks andis suhte suurenemine üle 35% suuremad

esialgsed plasmatasemed, võrreldes järgnevatel päevadel mõõdetud tasemetega, mistõttu peetakse selle suhte korral väärtust 35% polümeeri minimaalseks koguseks, mis on vajalik risperidooni piisavaks haaramiseks kompositsiooni maatriksisse. Üldjoontes on risperidooni/polümeeri masside suhte eelistuslik vahemik 25–35%. Kõige eelistuslikum väärtus on ligikaudu 33%.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Beagle'i tõugu koerale

Selle näite risperidooni ravimi/polümeeri massi suhtega 20 ja 33,3% preparaate süstiti lihasesiseselt Beagle'i tõugu koertele, kes kaalusid keskmiselt 10 kg. Süstitud kogus vastas 25 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Koerte koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 23. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha viidatud joonis figtel, andis 25 mg risperidoonile vastava koguse süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele tulemuse, kus kõik siinkohal toodud näited näitavad mõõdukat ja hästi kontrollitud esmaseid vereplasma tasemeid alates esimesest päevast kuni vähemalt 35. päevani. Ning, nagu eelnevalt küülikute korral kirjeldatud, andis suurem ravimi/polümeeri masside suhe (vahemikus 25–35%) üllatavalt parema kontrolli ravimi vabanemise üle, võrreldes väiksema suhtega (alla 25%), andes seega kontrollitud algse difusiooni ja seejärel pidevama vabanemise, et saada ühtlasemad plasmatasemed.

Näide 11. Erinevate polümeersete lahuste/ravimi suhete uuring

Selle näite risperidooni implanteeritav preparaat valmistati ette, lahustades täielikult polümeeri Resomer®RG503 (RG503, 50 : 50 piimhape/glükoolhape, Boehringer Ingelheim) dimetüülsulfoksiididis ja suspendeerides seejärel ravim eelpoolmainitud

polümeerilises lahuses, mis oli kohandatud erinevatele polümeerilistele lahustele/risperidooni massi suhetele (w/w). 6,7, 10, 11,4, 14 ja 19, väljendatuna polümeerilahuse massiprotsendina ravimi suhtes.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Selle näite risperidooni preparaat süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 2. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 24. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu nendelt joonis figtelt on näha, andis 15 mg risperidooni süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele tulemuseks hästi kontrollitud esmased vereplasma tasemed 4 tundi pärast manustamist, need vereplasma tasemed hoiti sellisena kuni 28 päeva kõikides polümeersetes lahustes/risperidooni juhtudel, kuigi madalama polümeerlahuse/risperidooni suhtega saavutati stabiilsemad tasemed. Väärtust 19 ei peeta aga piisavaks, kuna see annab kontrolli kõige esmasema vabanemise (ja plasmataseme) üle ligikaudu esimese 24 tunni jooksul, aga mitte järgnevatel päevadel (2. kuni 5. päevani). Seega peab sobiva kompositsiooni polümeerilahuse/ravimi masside suhe olema alla 15 ja vähemalt sama suur, kui viimane testitud väärtus (4).

Näide 12. Erinevate lahusti/ravimi suhete uuring.

Risperidooni implanteeritavad formulatsioonid valmistati ette, lahustades täielikult polümeeri Resomer®RG503 (RG503, 50 : 50 piimhape/glükoolhape, Boehringer Ingelheim) dimetüülsulfoksiidis ja suspendeerides seejärel ravimi eelmainitud

polümeerses lahuses, mis oli kohandatud erinevatele lahusti/risperidooni suhetele vahemikus 4,7–11,4 (massiprotsenti), väljendatuna lahusti massiprotsendina ravimi suhtes.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Selle näite risperidooni kompositsioone süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 2. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 25. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha viidatud joonis figtel, andis 15 mg risperidoonile vastava koguse süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele tulemuseks esmased vereplasma tasemed 4 tundi pärast manustamist ning need vereplasma tasemed hoiti kuni 28. päevani ja seda kõikides lahusti/risperidooni suhetes, kuigi mida madalam oli lahusti/risperidooni suhe, seda konstantsemad tasemed saavutati. Kõik uuritud suhted näitasid piisavat kontrolli algsete plasmatasemete üle esimese 24 tunni jooksul. Suhet 11,4 ei peetud aga piisavaks, kuna see annab hilisema kontrollimata ravimi difusiooni/vabanemise järgnevatel päevadel (2. kuni 5. päev). Seega arvatakse, et sobiv lahusti/risperidooni suhe on väiksem kui 10 ja vähemalt sama suur, kui viimane testitud väärtus (4).

Näide 13. pH modifikaatori lisamise uuring.

Sama risperidooni implanteeritav preparaat valmistati ette, lahustades täielikult polümeeri lahustis (DMSO) ja suspendeerides seejärel ravimit sellesse lahusesse,

sealjuures on ka valikuline võimalus lisada aluseline toimeaine, nt magneesiumhüdroksiid.

Koostisosa	Kogus (mg)	
	Mittealuseline toimeaine	Aluseline toimeaine
Resomer®RG503 (polümeer)	100	100
Risperidoon	25	25
Dimetüülsulfoksiid (lahusti)	233,3	233,3
Magneesiumhüdroksiid	—	8,3

RG503, 50 : 50 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim)

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Selle näite risperidooni kompositsioone süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 2. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 26. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu nendelt joonis figtelt on näha, andis 15 mg risperidoonile vastava koguse süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele tulemuseks esmased vereplasma tasemed alustades 4. tunnist peale manustamist kuni vähemalt 23. päevani. Kusjuures, kui kasutati aluselist toimeainet polümeeri maatriksis, saavutati püsivamad vereplasma tasemed alates 4 tunnist peale manustamist ning aja muutudes saavutati püsivad terapeutilised vereplasma risperidooni tasemed vähemalt 32. päevani.

Näide 14. Preparaatide formulatsiooni uuring.

Risperidooni implanteeritavad preparaadid valmistati ette järgmise koostisega.

Koostisosa	Kogus (mg)
Resomer®RG503 (polümeer)	50
Risperidoon	25
Dimetüülsulfoksiid (lahusti)	166,7

RG503, 50 : 50 piimhappe/glükoolhappe polümeer (Boehringer Ingelheim)

Selle näite tarbeks valitud risperidooni kompositsiooni koostis näitas tavalist osakeste suurusjaotust 25 ja 225 mikroni vahel (mitte rohkem kui 10% ravimi osakestest olid väiksemad kui 25 mikronit ning alla 10% suuremad kui 225 mikronit). Kompositsiooni koostamiseks rakendati kolme erinevat meetodit.

A) Viaal. Polümeerlahus valmistati, kaaludes asjakohase koguse polümeeri ja lahustit ning segades neid pöörissegajas, kuni polümeer oli täielikult lahustis hajunud. Seejärel lisati polümeerlahusele asjakohane kogus risperidooni ja pöörissegajaga saavutati homogeenne suspensioon.

B) Süstlad. Risperidoon, polümeer ja lahusti kaaluti süstaldes eraldi. Seejärel valmistati polümeerlahus ette, ühendades vastavad süstlad vesiliidesega nii, et lahust liigutati seda sisaldavast süstlast sellesse süstlasse, milles sisaldus polümeer, ning seejärel tehes mitu edasi-tagasi tsüklit ühest süstlast teise, vajutades vastavaid kolbe. Kui polümeer lahustis täielikult hajus, ühendati kolmas süstal, mis sisaldas risperidooni, ning saavutati homogeenne suspensioon, tehes mitu lisatsüklit.

C) Külmkuivatamine. Polümeer ja risperidoon külmkuivatati juba selleks ettetäidetud süstlas ning lahusti paigutati teise süstlasse. Süstlad ühendati vesiliidesega ja seejärel liigutati lahus süstlasse, mis sisaldas külmkuivatatud polümeer-risperidooni segu, ning lõpuks korrati edasi-tagasi tsükleid, kuni saavutati homogeenne suspensioon.

Preparatsioonimeetodid B ja C võib teha ka sellisel viisil, et kaks emane-isane luer-tüüpi süstalt on otseühenduses.

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemine preparaadist kolmel erineval meetodil hinnati järgmise protseduuri kohaselt: 25 mg risperidoonile vastav preparaat süstiti eeltäidetud süstaldest kolbidesse 21G nõela kasutades, millele järgnes ettevaatlik eelsoojendatud vabanemiskeskkonna lisamine. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h, 1 p, 3 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p ja 35 p) koguti 5 ml vabanemiskeskkonda ja asendati värske puhverlahusega ning risperidooni kogus tehti kindlaks UV spektrofotomeeteriaga.

Selle näite implantaatidest vabanenud risperidooni profiil on näidatud joonisel fig 27. Tulemused on esitatud formulatsioonist vabanenud risperidooni % ajafunktsioonina. Nagu on näha joonisel fig 27, on implanteeritavate preparaatide vabanemisprofiil esimesel kahel nädalal sama kõigi kolme meetodi korral. Siiski, pärast 14 päeva näitas preparaadi valmistamismeetod A (viaal) kergelt aeglasemat vabanemiskiirust, arvatavasti seetõttu, et kahe teise meetodiga loodud implantaadid puutusid valmistamisel kokku õhuga, mis andis neile kõrgema poorsusastme.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule

Selle näite risperidooni kompositsioone süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa valgetele küülikutele, kes kaalusid keskmiselt 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv oli 2. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 28. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline

aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha nendel joonis figtel, andis 15 mg risperidoonile vastava koguse preparaadi süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele tulemuseks esmased vereplasma tasemed, alustades 4. tunnist peale manustamist kuni vähemalt 28. päevani. Meetodid, mis sisaldasid preparaatide segamist erinevates eeltäidetud konteinerites (meetodid B ja C), tagasid kergelt kõrgemad vereplasma tasemed. See võib olla tingitud kõrgemast poorsusest ja järelikult on neil kahel meetodil valmistatud implanteeritavatel preparaatidel kõrgem ka esmane segunemine, võrreldes meetodiga A (valmistatud viaalis). See võib olla ka kõrgemate plasmatasemete põhjuseks esimesel nädalal peale manustamist.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Beagle'i tõugu koerale

Selle näite risperidooni formulatsioonid süstiti ka lihasesiseselt Beagle'i tõugu koertele kehakaaluga keskmiselt 10 kg. Süstitud kogus vastas 25 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Koerte koguarv oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 3 p, 5 p, 7 p, 10 p, 14 p, 17 p, 21 p, 24 p, 28 p, 31 p, 35 p, 38 p ja 42 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 29. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha viidatud joonisel fig, andis 25 mg risperidoonile vastava preparaadi süstimine tulemuseks hästi kontrollitavad esmased vereplasma tasemed, ning need püsivad tasemed kestsid vähemalt 35. päevani, kasutades erinevaid valmistamise viise, näiteks enne polümeerilise lahuse valmistamine (viaali meetod A) või siis tootmise alustamine tahketest komponentides (süstlad, meetod B).

Näide 15. Kiiritusprotsessi kaudu steriliseerimise efekti uuring.

Kasutades alati sama ravimi, polümeeri ja lahusti kogust, oli käesolevast näites implanteeritavate risperidooni formulatsioonide kompositsioon järgmine.

Komposit-sioon	Kiiritus (KGy)	Polümeeri piimhappe/ glükool-happe suhe	Polümeeri terminaalne rühm	Keskmine molekul-mass (g/mol)	Polümeeri-lahuse viskoossus (Pa.s)	Lahusti
A	0	50:50	Kaetud	27 020	1,62	DMSO
B	10	50:50	Kaetud	23 189	1,30	DMSO
C	15	50:50	Kaetud	22 182	1,00	DMSO
D	25	50:50	Kaetud	20 991	0,81	DMSO
E	0	50:50	Kaetud	39 708	5,97	DMSO
F	25	50:50	Kaetud	27 891	1,78	DMSO

Implanteeritavad preparaadid valmistati ette, võttes kasutusele 2 eeltäidetud süstalt, esimeses polümeer ja risperidooni segu ning teises lahusti. Süstlad ühendati.

Süstlaid, mis sisaldasid polümeeri ja risperidooni segu, steriliseeriti β-kiirgusega 10–25 KGy juures. Nagu viidatud ka tabelis, testiti kahte polümeeri, millest üks on 50 : 50 lõpp-suletud polümeer molekulaarkaalu mediaaniga 27,020 g/mol kohta, kiiritatud või mitte 10, 15 või 25 KGy juures, ja teine lõpp-suletud 50 : 50 polümeer, mille molekulaarkaalu mediaan on 39,708 g/mol, kiiritatud või mitte 25 KGy juures.

Preparaadid A ja E kiiritati steriliseerimise tarbeks, mis andis tulemuseks erinevad kompositsioonid, kuna need kaotasid protsessi käigus erineva koguse molekulaarmassi, kuigi loomulik viskoossus ei langenud ühelgi juhul alla 0,25 dl/g ning polümeerlahuse viskoossus püsis vahemikus 0,5–7 Pa.s vahel ning oli juba enne kindlaks tehtud, et selliste omadustega preparaat on adekvaatne säilitamaks pikaajalist mõju (näide 9).

In vitro vabanemise profiil.

Risperidooni vabanemist selle näite kompositsioonidest hinnati järgmise protseduuri kohaselt. Formulatsiooni kogus, mis vastas 25 mg risperidoonile, süstiti eeltäidetud süstaldest viaalidesse, kasutades eelsoojendatud vabanemiskeskkonda 21G

süstlaga. Vabanemiskeskkond oli 250 ml fosfaatpuhvrit, mille pH = 7,4. Seejärel asetati kolvid 37 °C ahju ja loksutati horisontaalselt kiirusel 50 p/min. Enne ajastatud ajapunktides (2 h ja 1 p ning perioodiliselt kuni 28 p) koguti 5 ml vabanemiskeskkonda ja asendati värske puhverlahusega ning risperidooni kogus tehti kindlaks UV spektrofotomeeteriga. Selle näite implantaatidest vabanenud risperidooni profiil on näidatud joonis figtel 30 ja 31. Tulemused on väljendatud implantaatidest vabanenud ravimi protsendina ajafunktsioonina.

Nagu joonisel fig 30 on näha, andis risperidooni vabanemine samast formulatsioonist, kas kiiritamata (kompositsioon A) või kiiritatud erinevatel tasemetel (kompositsioonid B, C ja D) vahemikus 10–25 KGy, tulemuseks väga sarnased profiilid, kuna polümeerlahuste viskoossused jäid endiselt eelistatavasse kehtestatud vahemikku 0,7–2,0 Pa.s. Joonis fig 31 näitab, kuidas teine polümeer, millel on kõrgem molekulmass (39,708 g/mol) (kompositsioon E), millel on küll veidi aeglasem vabanemise profiil, annab pärast kiiritamist (kompositsioon F) vabanemise profiili, mis on lähemal kiiritamata madalama molekulmassiga polümeerile (kompositsioon A), molekulmassi kaotamise tõttu steriliseerimise protsessis, mis viib polümeerlahuse kompositsioonini, mille viskoossuse võtmeparameeter on eelistatavas vahemikus 0,7–2,0 Pa.s.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Uus-Meremaa küülikule.

Selle näite risperidooni kompositsioone A, B, C, D ja G süstiti lihasesiseselt Uus-Meremaa küülikutele, kes keskmiselt kaalusid 3 kg. Süstitud kogus vastas 15 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt vasakusse tagajalga 20G nõelaga. Küülikute koguarv kompositsiooni kohta oli 3. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 4 h, 1 p, 2 p, 5 p, 7 p, 10 p ja perioodiliselt kuni 28 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonis figtel 32 ja 33. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline

aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu nendelt joonis figtelt näha, andis 15 mg risperidoonile vastava koguse kompositsiooni süstimine Uus-Meremaa valgetele küülikutele tulemuseks väga sarnased vereplasma tasemed, nagu võis ka prognoosida, kuna *in vitro* käitumine oli pärast kiiritust väga sarnane. Joonis fig 32 ei näidanud erakordseid muutusi risperidooni aktiivse osa vereplasma tasemetes, kui polümeerne preparaat (kompositsioon A), mille koostise molekulmassi mediaan oli 27,020 g/mol kiiritati 10, 15 ja 25 KGy juures (kompositsioonid B, C ja D), mille põhjuseks on fakt, et võtmeparameetrid, nagu polümeerlahuse viskoossus, on siiski enne määratud ning eelistatud vahemikus (0,7–2,0 Pa.s).

Kõrgema molekulaarkaaluga polümeer (39,708 g/mol), mille polümeerlahuse viskoossus oli väljaspool eelistatud vahemiku (5,97 Pa.s, kompositsioon E) ning kiiritamisel 25 KGy juures, tekitab polümeeri, millel on madalam loomupärane viskoossus (sest kõrgema molekulaarkaaluga polümeerid kannavad kiiritamise ajal proportsionaalselt suuremaid kahjusid) ja sellest tulenevalt ka madalam, kuid siiski adekvaatne polümeerlahuse viskoossus 1,78 Pa.s (kompositsioon F). Pärast kiiritamist 25 KGy juures andis suurema molekulmassiga polümeer väiksemaga äärmiselt sarnaseid tulemusi ilma kiiritamiseta (kompositsioon A) ja seda nii molekulmassi kui ka polümeerlahuse viskoossuse osas, järelikult täites sel viisil polümeerilahuse viskoossuse parameetri, viies adekvaatsete ning kauakestvate implanteeritavate süsteemideni, mis on kooskõlas käesoleva leiutisega ning näitavad väga sarnaset *in vivo* käitumist (vereplasma tasemete profiil), nagu seda on näha jooniselt fig 33.

Võrdlev näide 2 (mitte arvestades leiutist).

Risperidooni implanteeritavad preparaadid valmistati dokumendi US 5 688 801 kirjeldatud protseduuride kohaselt.

In vivo vereplasma tasemed pärast lihasesisest manustamist Beagle'i tõugu koerale

Selle näite risperidooni preparaadid süstiti lihasesiseselt Beagle'i tõugu koertele, kes kaalusid keskmiselt 10 kg, ning seda tehti pärast 2,5% lahuse (kaal) karboksümetüültselluloosi mikroosakeste resuspensiooni 2 ml vees. Süstitud kogus vastas 25 mg risperidooni annusele ja kompositsioon süstiti lihasesiseselt

vasakusse tagajalga. Koerte koguarv oli 6. Pärast süstimist mõõdeti plasmatasemeid 0 h, 1 p, 2 p, 6 p, 9 p, 13 p, 15 p, 17 p, 19 p, 21 p, 23 p, 26 p, 29 p, 33 p, 35 p, 42 p ja 56 päeva möödudes.

Risperidooni aktiivsele osale vastavat plasmatasemete kineetikat hinnati, mõõtes nii risperidooni kui ka selle aktiivse metaboliidi 9-OH-risperidooni vereplasma proovides. Risperidooni aktiivse osa plasmatasemete profiilid on näidatud joonisel fig 34. Tulemused on esitatud kui risperidooni pluss 9-OH-risperidooni kontsentratsioonid (ng/ml) ajafunktsioonis, kuna 9-OH-risperidooni terapeutiline aktiivsus on suuresti võrdväärne risperidoonile. Nagu on näha viidatud joonisel fig, näitasid selle testi tulemused, et risperidooni manustamine mikroosakeste toorikutest, võttes arvesse enne kirjeldatud protseduure, ei anna koerte korral märkimisväärseid vereplasma tasemeid risperidooni aktiivses osas enne kolmandat nädalat peale manustamist. Jälgitavad vereplasma tasemed 6 looma seas näitasid ka kehva korduvteostatavust ja kasv oli tüüpiliselt vaadeldav alates 21. päevast kuni umbes 28. päevani pärast manustamist ning vähenes seejärel samasugusel kiirusel, andes seega vereplasma taseme kõrgeima oleku kaheks nädalaks. Need profiilid on täiesti erinevad profiilidest, mida jälgiti leiutiste omas, ning see demonstreerib selgelt erinevust ravimiga omandatud vereplasma tasemete ja nende vahel, mis saavutati muude vahenditega.

Eelpool toodud eksperimentidest võib järeldada, et polümeerlahuse (polümeer + lahus) viskoossus mõjutab üllatavalt suuresti kontrolli ravimi vallandamise üle ja seda rohkem kui teised faktorid, mida võiks kaaluda omamaks tugevamat efekti, näiteks polümeeri iseloom või selle kontsentratsioon. Selline tulemus on ootamatu ja üllatav eelneva valguses.

Samuti võib järeldada, et kui teatud hulk polümeeri eemaldatakse kindla risperidooni kogus juures või teisisõnu, kui ravimi/polümeeri massisuhet suurendatakse, siis esmane vabanemine on madalam ja edasi vereplasma tasemed madalad. See efekt on samuti üllatav, kuna väiksem kogus polümeeri võib olla *a priori* seotud väiksema võimega ravimit säilitada ja kehvema kontrolliga algse vabanemise üle.

Patendinõudlus

1. Süstitav depookompositsioon, mis hõlmab:

- ravimit, mis on risperidoon ja/või 9-OH-risperidoon mis tahes vastavas kombinatsioonis;
- vähemalt bioühilduvat polümeeri, mis on piim- ja glükoolhappel põhinev kopolümeer, mille piimhappe ja glükoolhappe monomeeride suhe jääb vahemikku 50 : 50 kuni 75 : 25;
- vähemalt veeslahustuvat lahustit, mille dipoolide moment on ligikaudu 3,9–4,3 D,

kus polümeeri ja lahustit sisaldava lahuse viskoossus on vahemikus 0,5–3,0 Pa.s ning lahusti/ravimi masside suhe on vahemikus 10–4, **mida iseloomustab see, et** ravimi/polümeeri masside suhe on vahemikus 25–35%, väljendatuna ravimi massiprotsendina ravimi pluss polümeeri massist, ning kus ravimi osakeste suurusjaotus on järgmine:

- vähem kui 10% osakestest on väiksemad kui 10 mikronit;
- vähem kui 10% osakestest on suuremad kui 225 mikronit ja
- d0,5 väärtus on vahemikus 60–130 mikronit.

2. Kompositsioon vastavalt nõudluspunktile 1, kus lahusti on dimetüülsulfoksiid (DMSO).

3. Kompositsioon vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, kus ravimi/polümeeri masside suhe on ligikaudu 33%.

4. Kompositsioon vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 1–3, kus lahusti/ravimi masside suhe jääb 5 ja 4 vahele.

5. Kompositsioon vastavalt nõudluspunktile 4, kus lahusti/ravimi masside suhe on ligikaudu 4,66.

6. Kompositsioon vastavalt ükskõik millisele eelnevale nõudluspunktile, kus

masside suhe polümeerist ja lahustist koosneva lahuse massi ning ravimi massi vahel jääb 15 ja 5 vahele.

7. Kompositsioon vastavalt nõudluspunktile 6, kus masside suhe polümeerist ja lahustist koosneva lahuse massi ning ravimi massi vahel jääb 12 ja 5 vahele.

8. Kompositsioon vastavalt nõudluspunktile 7, kus masside suhe polümeerist ja lahustist koosneva lahuse massi ning ravimi massi vahel jääb 7 ja 6,5 vahele.

9. Kompositsioon vastavalt nõudluspunktile 8, kus masside suhe polümeerist ja lahustist koosneva lahuse massi ning ravimi massi vahel on ligikaudu 6,66.

10. Kompositsioon vastavalt ükskõik millisele eelnevale nõudluspunktile, mis sisaldab lisaks $Mg(OH)_2$ molaarsuhtega 2/3 kuni 2/5 vahel, väljendatuna ravimi ja $Mg(OH)_2$ molaarsuhtena.

11. Kompositsioon vastavalt ükskõik millisele eelnevale nõudluspunktile, mis on steriilne kompositsioon.

12. Kompositsioon vastavalt ükskõik millisele eelnevale nõudluspunktile skisofreenia või bipolaarsete hälvete raviks inimkehas.

13. Farmatseutiline komplekt, mis on sobiv biolaguneva implantaadi *in situ* moodustamiseks kehas, mis sisaldab kompositsiooni vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 1–12, kus ravim ja bioühilduv polümeer sisalduvad esimeses mahutis ja lahusti sisaldub teises, eraldi mahutis.

14. Farmatseutiline komplekt vastavalt nõudluspunktile 13, kus vähemalt üks esimesest või teisest mahutist on süstal, viaal, seade või kassett, olgu see siis korduskasutatav või mitte.

15. Farmatseutiline komplekt vastavalt nõudluspunktile 14, kus nii esimene kui ka teine mahuti on ühekordsed süstlad.

16. Farmatseutiline komplekt vastavalt nõudluspunktile 15, kus süstlad on ühendatavad ühendusseadme või otsese keerme kaudu.

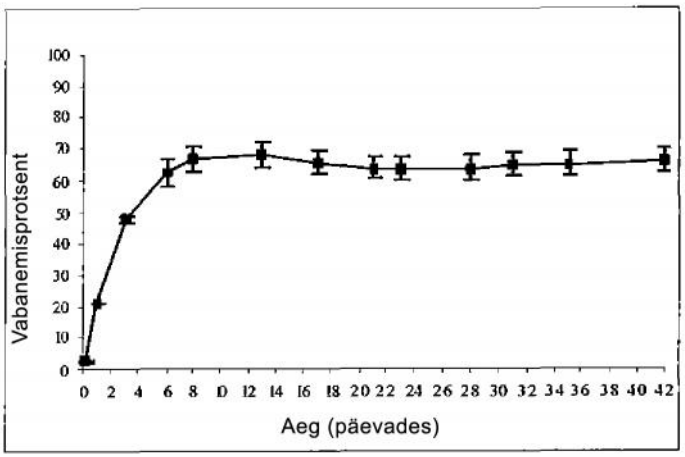

FIG 1

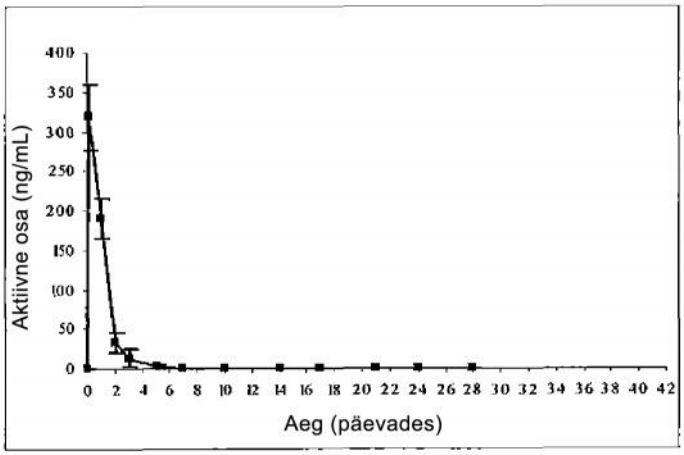

FIG 2

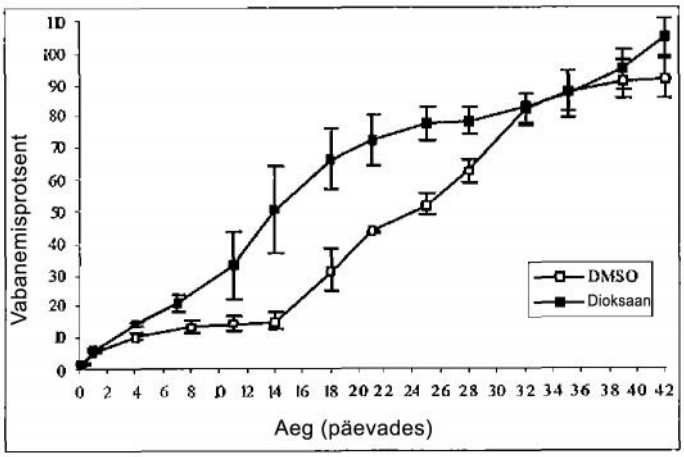

FIG 3

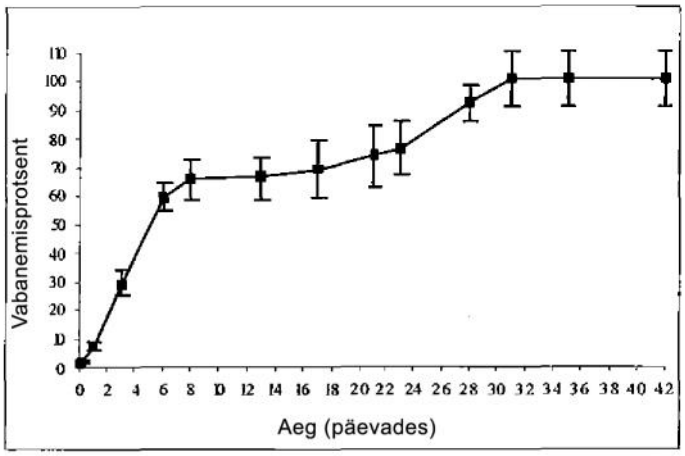

FIG 4

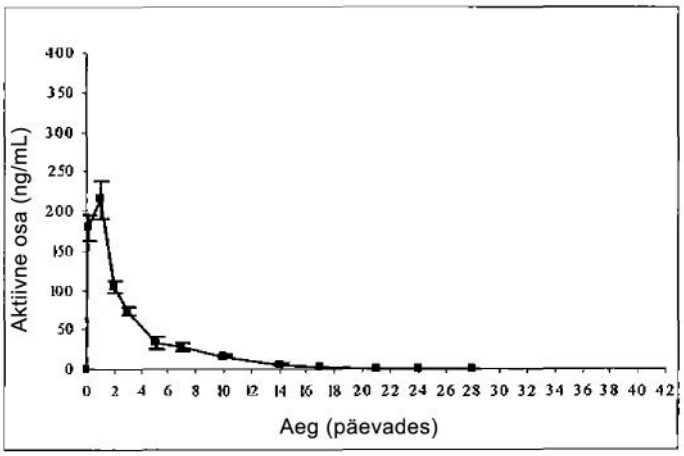

FIG 5

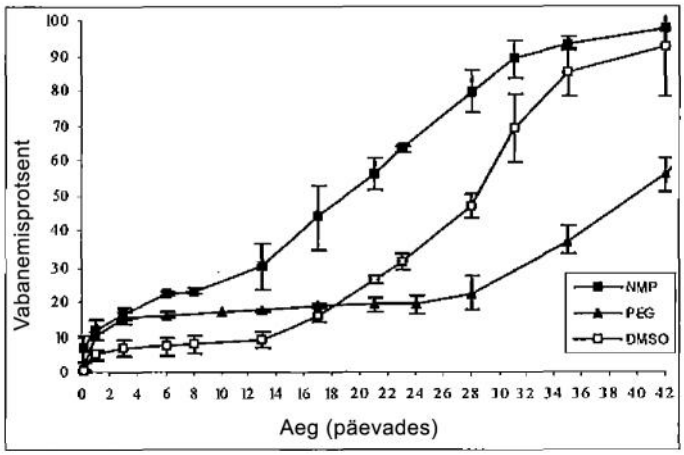

FIG 6

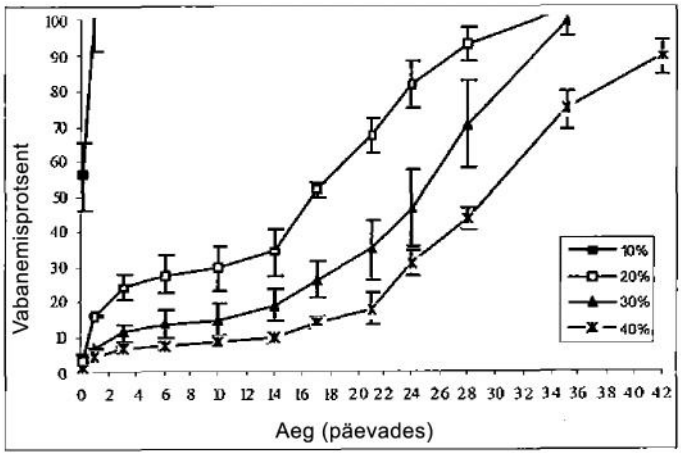

FIG 7

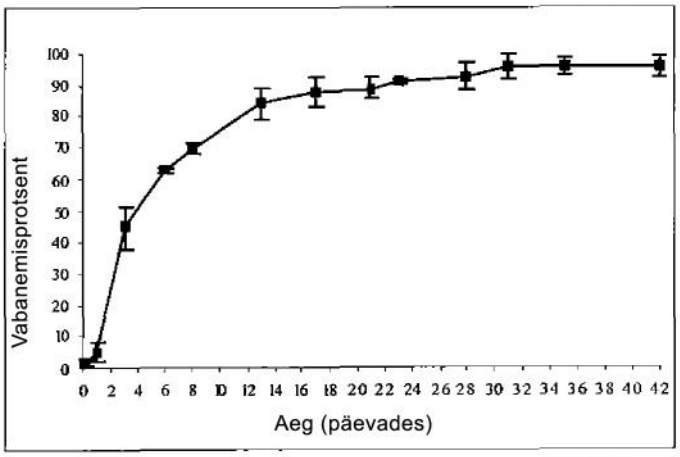

FIG 8

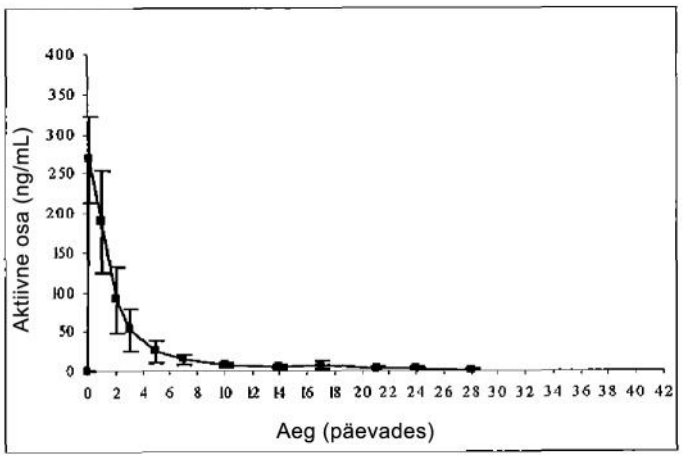

FIG 9

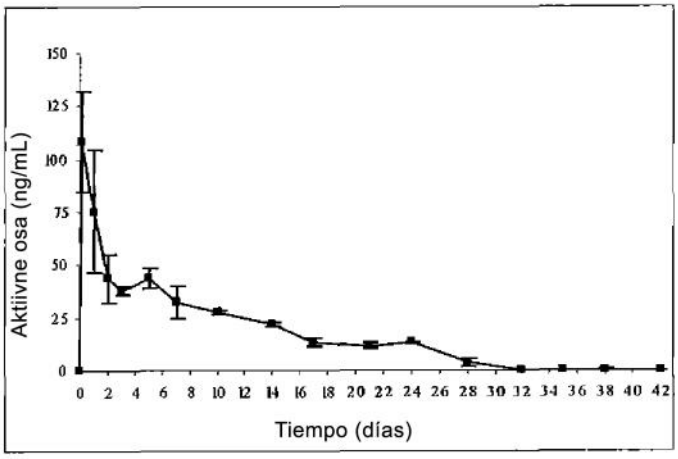

FIG 10

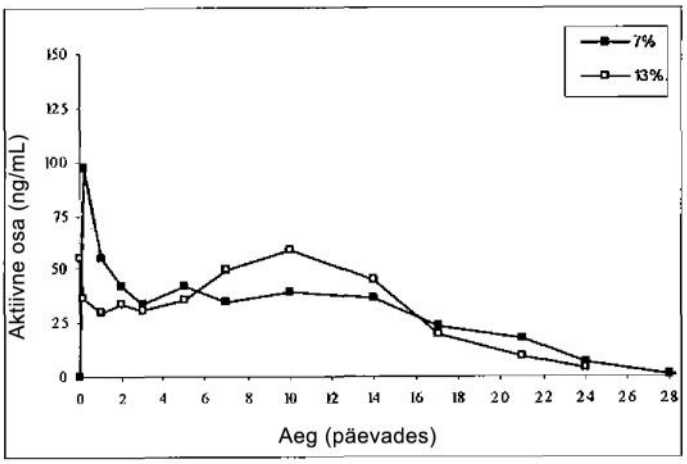

FIG 11

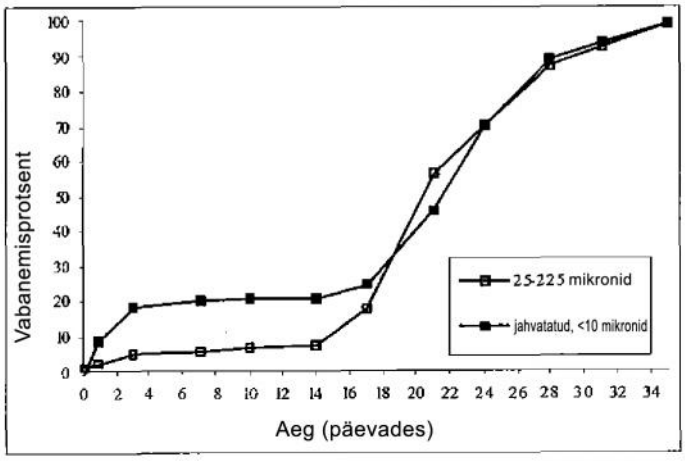

FIG 12

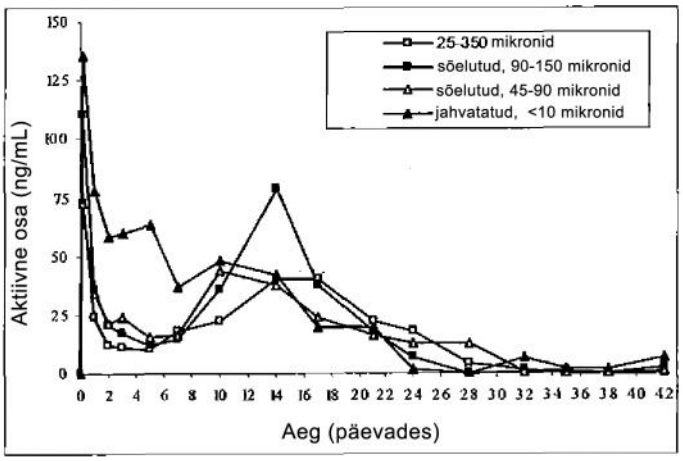

FIG 13

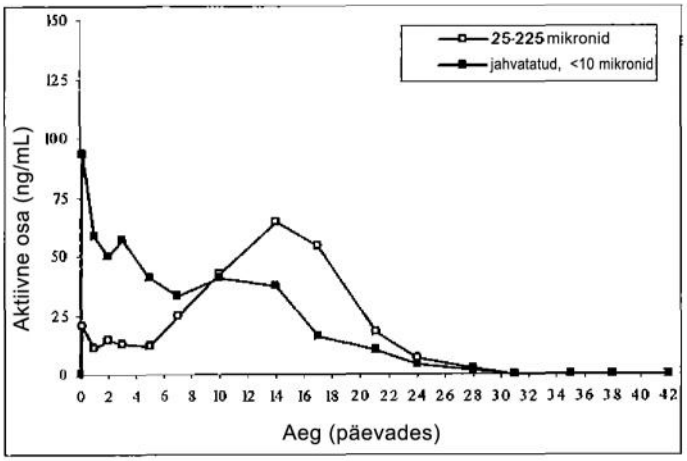

FIG 14

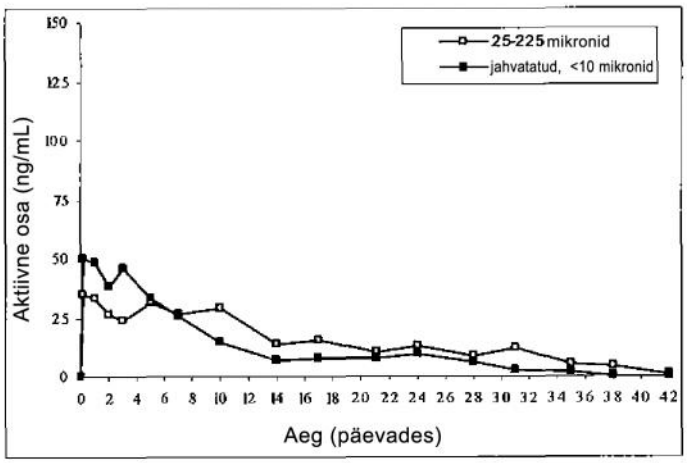

FIG 15

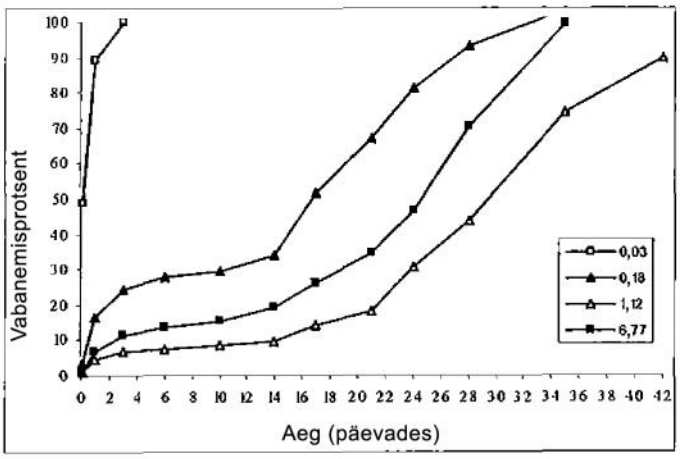

FIG 16

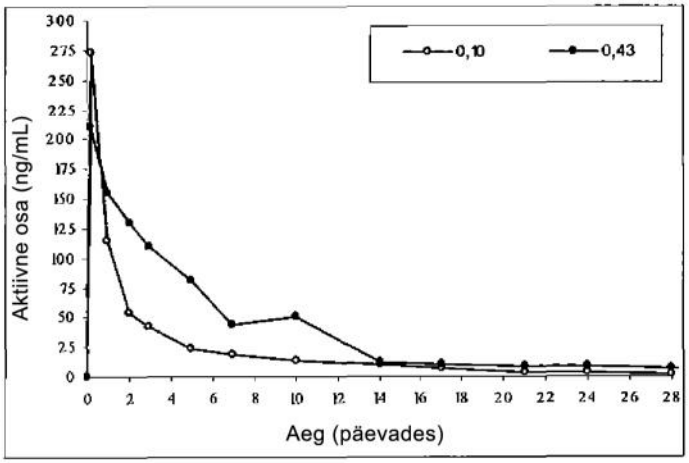

FIG 17

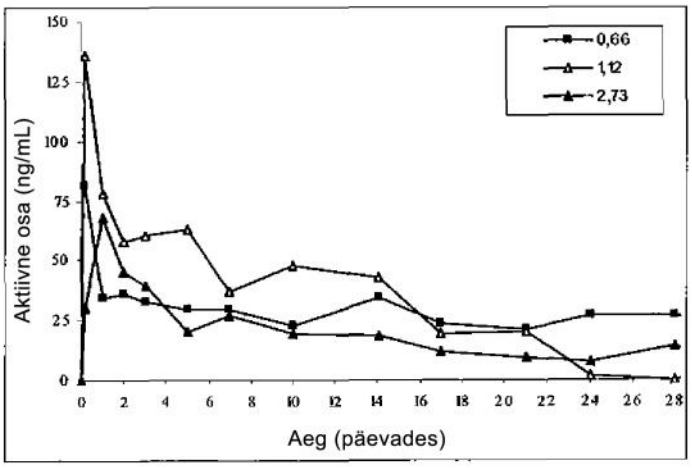

FIG 18

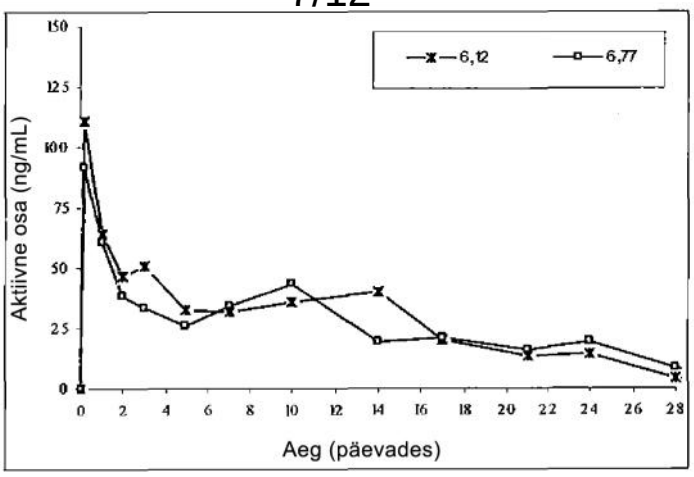

FIG 19

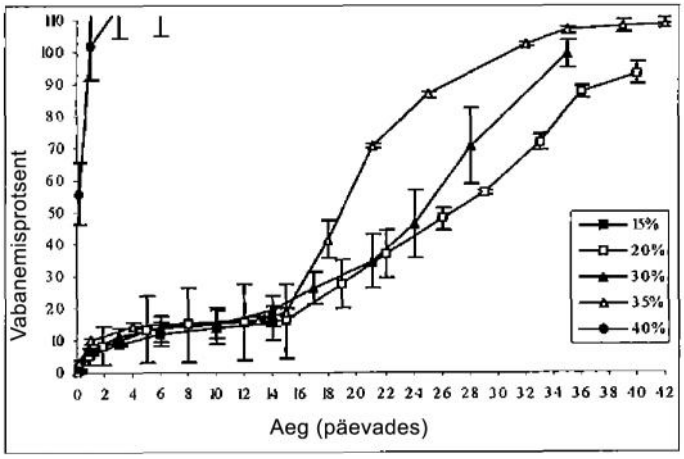

FIG 20

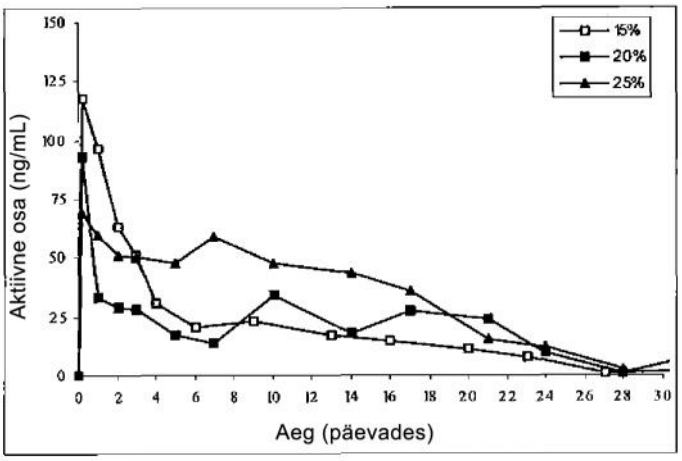

FIG 21

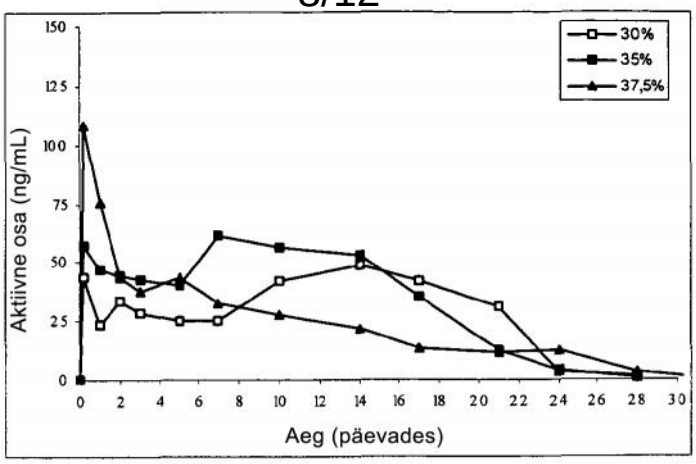

FIG 22

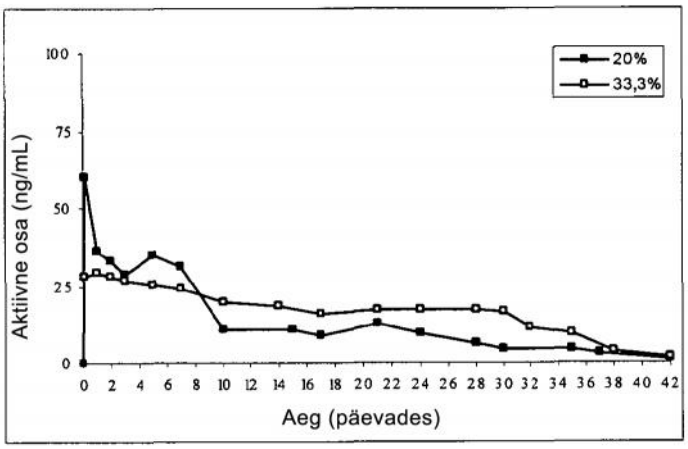

FIG 23

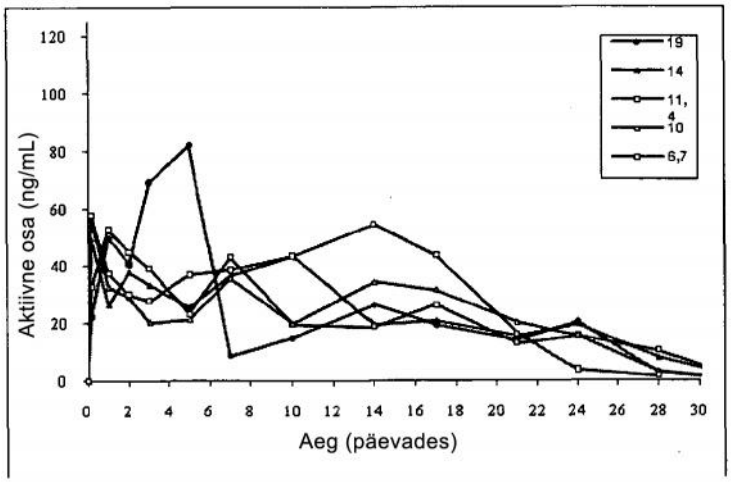

FIG 24

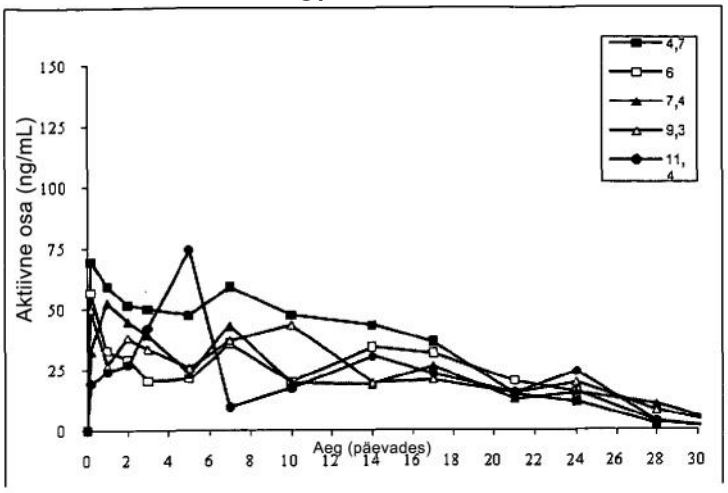

FIG 25

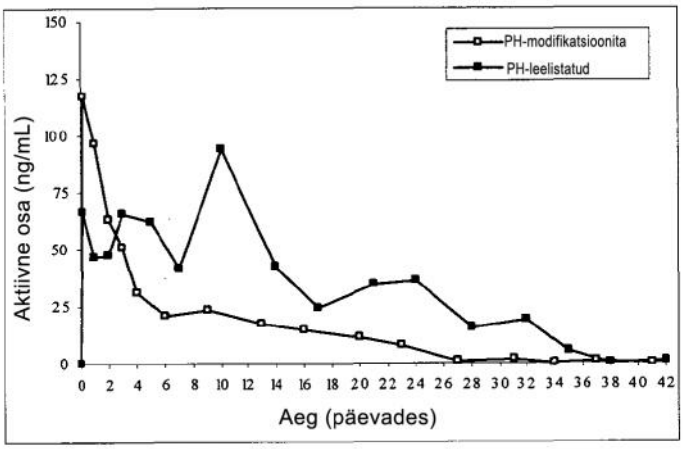

FIG 26

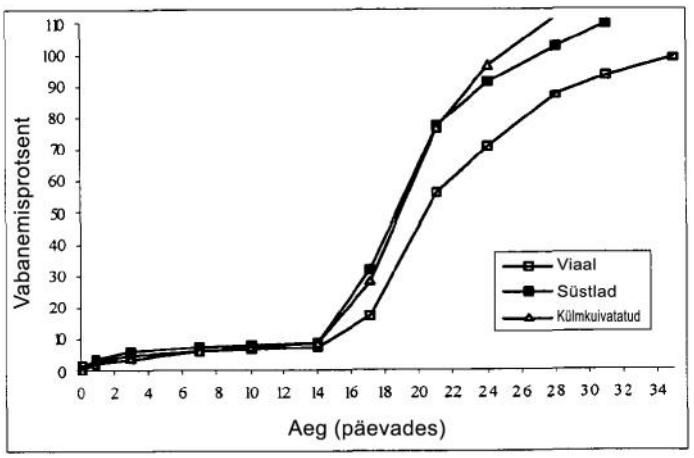

FIG 27

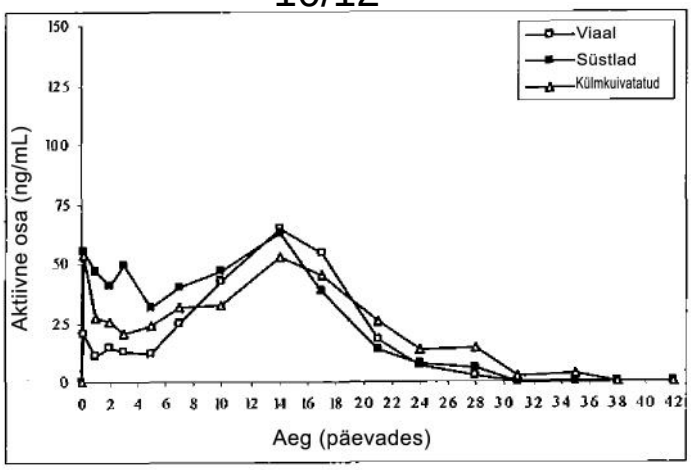

FIG 28

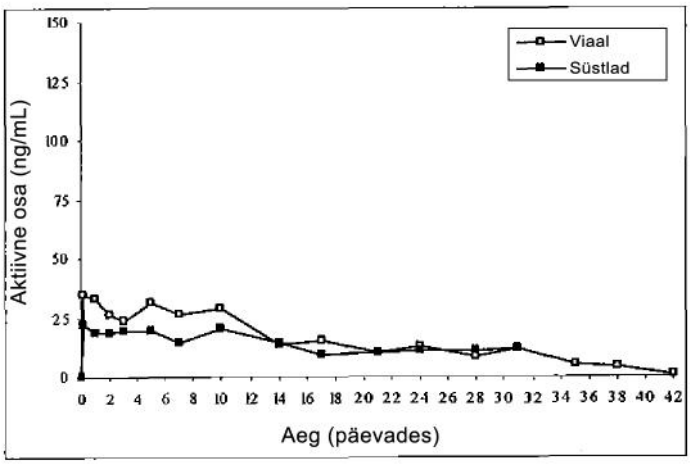

FIG 29

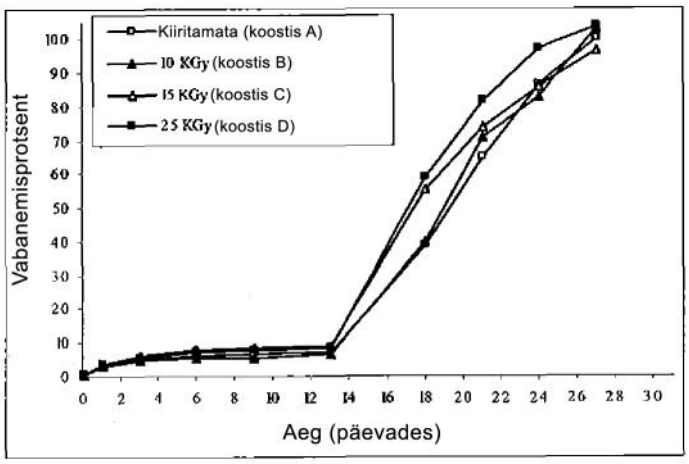

FIG 30

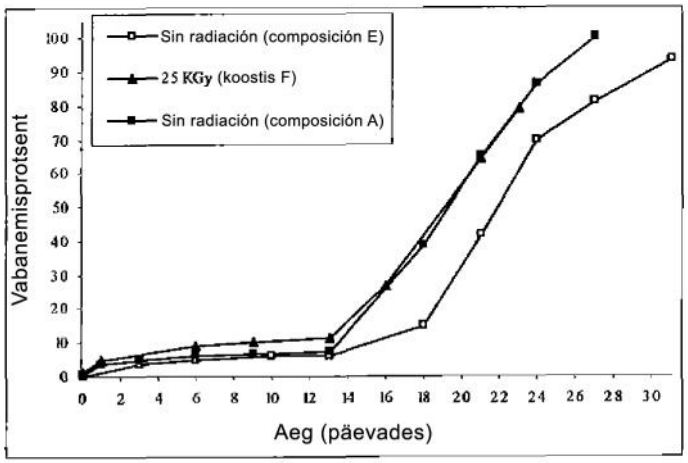

FIG 31

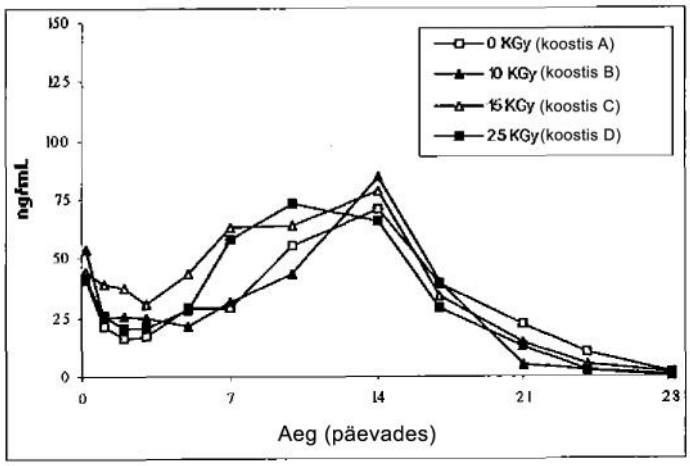

FIG 32

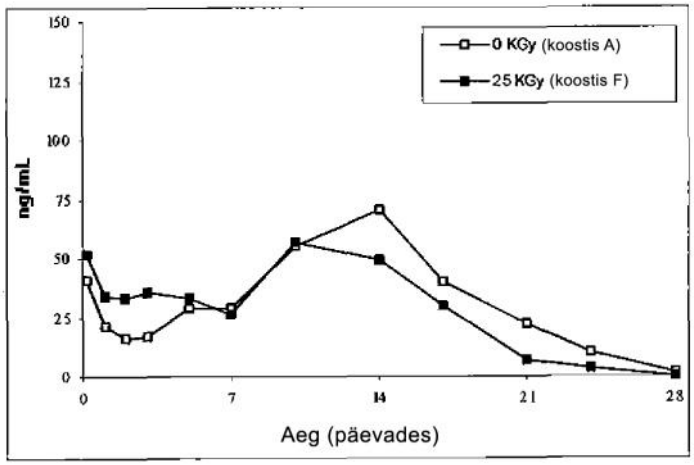

FIG 33

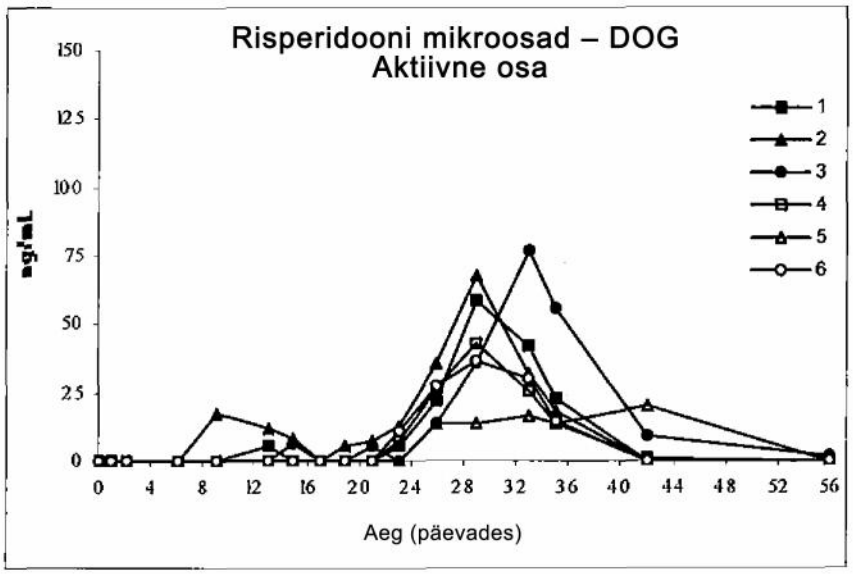

FIG 34

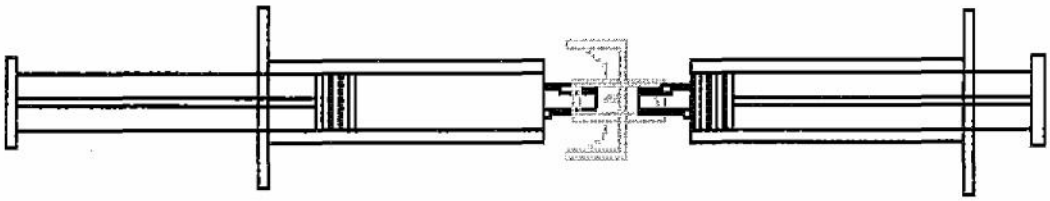

FIG 35

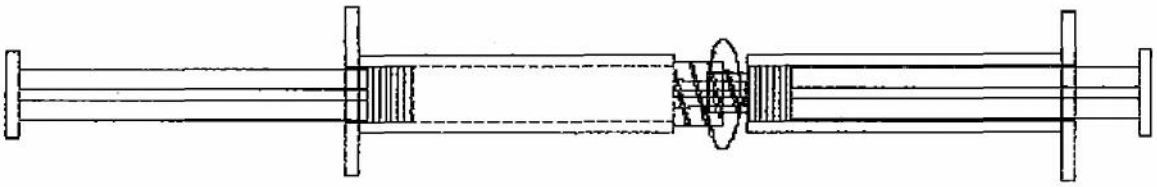

FIG 36