



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2529757 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.04.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.01.08
(86)	Europeisk søknadsnr	12170366.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2012.05.31
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.12.05
(30)	Prioritet	2011.05.31, WO, PCT/EP11/059000 2011.05.31, WO, PCT/EP11/059001
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A., c/Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spania
(72)	Oppfinner	Gutiero Aduriz, Ibon, C/ Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spania Franco Rodriguez, Guillermo, C/ Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spania
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	IMPLANTAT-PREPARAT MED PALIPERIDON
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2005 042 294 WO-A1-2011/151355 WO-A2-2008/153611

IMPLANTAT-PREPARAT MED PALIPERIDON**BESKRIVELSE****TEKNISK FELT**

Foreliggende oppfinnelse dreier seg om et farmasøytisk
5 preparat for intramuskulær injeksjon, som inneholder
medikamentet paliperidon og/eller dets salter, der
sammensetningen frigir medikamentet med umiddelbar virkning,
og kontinuerlig i minst 8 uker, og hvor preparatet har en
farmako-kinetisk profil in vivo som gjør den egnet til å bli
10 administrert hver 8. uke, eller med enda lengre intervaller.
Nærmere bestemt er den foreliggende oppfinnelse er tilknyttet
preparater for *in-situ*-dannende injiserbare, biologisk
nedbrytbare implantater som omfatter paliperidon.

BAKGRUNN OM TEKNIKKEN

15 Paliperidon er et svært vanlig antipsykotisk legemiddel med
benzisoksazol- og piperidin- som funksjonelle grupper, og som
virker som sterke dopaminerge antagonist og selektiv
serotonin-reseptorantagonist. Et av de iboende problemene for
pasienter utvalgt for paliperidonbehandling, er at noen av de
20 schizofrene pasientene avbryter behandlingen, og siden denne
består av daglig medisinerings, vil dette føre til uregelmessige
eller ikke konsistent behandling, noe som øker sjansene for at
det oppstår en på psykotisk krise. Dessuten, fører denne denne
typen behandling til at det oppstår store forskjeller i
25 plasmanivået (målt som forskjellen mellom Cmax og Cmin) hos
pasienter, noe som vanligvis påvirker pasientens humør.

Derfor er paliperidon et legemiddel som er en god kandidat
for å anvende enheter med forlenget frigjøring der pasientene
kan dekkes eller behandles i lange perioder med bare en dose, og
30 uten behov for omsorgspersoner til å følge med daglig
medisinerings, og der mer homogene plasmanivåer hos pasienten er
ønskelig. Andre indikasjoner kan være bipolar mani og
schizoaffektiv lidelse, og det er mulig at bruk på pasienter med
med autisme og Aspergers syndrom og Tourettes kan være til
35 nytte.

Mange pasienter med disse mentale sykdommene oppnår symptomstabilisering med tilgjengelige orale antipsykotiske medisiner, men det er det anslått at opptil 75% har problemer med å følge opp et daglig oralt behandlingsregime, dvs. problemer med etterlevelse. Problemer med tilslutning vil ofte resultere i en forverring av symptomene, sub-optimal behandlingsrespons, hyppige tilbakefall og gjentatte sykehusinnleggelser, og manglende evne til å dra nytte av rehabiliterende og psykososiale behandlingsformer.

Paliperidon har nylig fått markedsføringsgodkjenning som det første orale atypiske antipsykotika med forlenget frigjøring, noe som oppnås med et osmotisk-kontrollert system for oral levering. Paliperidon ER (W02006/17537) er markedsført som InvegaSustenna * og umettede derivater av dette er beskrevet i W02008/128436. Andre orale doseringsformer for paliperidon med forlenget frigjøring er under utvikling.

På grunn av det er tilstede en sekundær hydroksylgruppe, kan paliperidon leveres som promedikament. W02009/15828 beskriver detaljert syrelabile promedikamenter med lav molekylvekt av paliperidon, som er beregnet til å gjennomgå hydrolyse i magen.

Derfor vil det på bakgrunn av tilstanden innen feltet, være av interesse å utvikle svært langtidsvirkende, injiserbare depoter av paliperidon. Det er et stort behov for å forbedre compliance-faktoren behandling, spesielt ved behandling av schizofreni. Å utvikle injiserbare depoter for administrasjon en gang i uken, eller enda mer langtidsvirkende injiserbare depot-preparater av disse legemidlene, vil utgjøre et betydelig framskritt mot kontinuerlig og jevn tilførsel av effektive medikamenter.

EP2234617 beskriver ester bundne promedikamenter av paliperidon som gir vedvarende plasmakonsentrasjoner av paliperidon når det gis én gang i måneden, noe som kan i stor grad forbedre compliance med dosering. Stoffet paliperidon palmitat er godkjent som en atypisk antipsykotika med

medisinering en gang per måned med intramuskulær injeksjon for behandling av schizofreni, og forebygging av tilbakevendende symptomer. Paliperidon palmitat er formulert i en sub-mikrokrySTALLIN form. Paliperidon palmitat, vil på grunn av sin oppløsningstakt med begrenset absorpsjon framvise flip-flop-kinetikk, der den tilsynelatende halveringstiden styres av absorpsjonshastighetskonstanten. I tillegg vil volumet av injisert legemiddelprodukt også påvirke den framviste hastighetskonstant. Det ble også oppdaget at injeksjoner i deltamuskelen gir en raskere økning i innledende plasmakonsentrasjon, som gjør det mulig å raskt oppnå potensielle terapeutiske konsentrasjoner. Det følger av dette at man for å gjøre det lettere for pasienten å oppnå en rask terapeutisk konsentrasjon av paliperidon, vil være å foretrekke at den innledende startdose på 5 paliperidon leveres i deltamuskelen. Startdosen bør være fra 100 mg-ekv. til cirka. 150 mg-ekv. av paliperidon gitt i form av paliperidon palmitat. Etter den første, eller flere fortrinnsvis etter den andre startdoseinjeksjons, vil pasientene nærme seg et jevn tilstand av konsentrasjon av paliperidon i plasma, og kan injiseres i enten delta eller glutealmuskelen deretter. Imidlertid foretrekkes det at pasientene mottar ytterligere injeksjoner i setemuskelen. US2009/163519 skisserer tilsvarende doseringsregime for langtidsvirkende injiserbar paliperidon-estere av palmitat-typen.

Andre depot-preparater beskrives i den internasjonale søknaden WO2011/42453. Denne spesifikasjon beskriver en farmasøytisk preparat for subkutan injeksjon som inneholder en paliperidon-forbindelse. Spesielt vil preparatet frigjøre paliperidon med umiddelbar start på virkningen, og det har et utvidet frigjøringsstid. Dessuten gjelder denne spesifikasjonen til et farmasøytisk preparat for subkutan injeksjon, som inneholder en paliperidon-forbindelse i en viss konsentrasjon.

WO 2008/153611A2 viser preparater med forlenget frigjøring for behandling av visse psykiatriske lidelser, inkludert

risperidon.

Som siste punkt beskrives en annen antipsykotisk, injiserbar depot-preparat i det internasjonale søknadsnummeret WO2011/151355. Denne søknaden er rettet mot et preparat som kan brukes til å levere et antipsykotisk promedikament av risperidon, slik som paliperidon, som et injiserbart in-situ-dannende, biologisk nedbrytbart implantat for forlenget frigjøring som gir terapeutiske plasmanivåer fra første dag. Preparatet foreligger i form av medikamentsuspensjonen på en biologisk nedbrytbar og biokompatibel kopolymer eller kopolymerer-løsning under anvendelse av løsningsmidler som kan blandes med vann, og som administreres i flytende form. Når komposisjonen kommer i kontakt med kroppsvæsker, stivner polymermatriksen og holder på legemiddelet, og danner et fast eller halvfast implantat som frigjør medikamentet på en kontinuerlig måte.

Paliperidon ble formulert som et implantat, som er beskrevet i WO2011/151355. Men, etter at dataene fra kliniske studier av denne formuleringen ble analysert, ble det oppdaget at absorpsjon av paliperidon fra disse injeksjonene, var langt mer komplisert enn opprinnelig antatt for å oppnå frigivelse av medikamentet med igangsettende umiddelbar effekt, og så kontinuerlig i minst 8 uker. I tillegg var å oppnå en potensiell terapeutisk plasmakonsentrasjon på paliperidon i pasienter funnet å være avhengig av molekylvekten av den biokompatible melkesyre-baserte polymeren og glykolsyre, med et monomer-forhold mellom melkesyre og glykolsyre. På grunn av vanskeligheten med å sikre en optimal plasmakonsentrasjon-tidsprofil for behandling av pasienter med paliperidon, er det ønskelig å utvikle et doseringsregime som oppfyller denne målsetninger i pasienter med behandlingsbehov.

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

Derfor dekker ikke preparatene som allerede er beskrevet i tilstanden på området, det eksisterende behovet for paliperidon-preparater, -sett og -behandlinger for psykiatriske lidelser, og

det er fremdeles behov for preparater og innretninger som muliggjør styrt, konstant frigjøring av medikament over perioder, i minst 8 uker, uten en annen behandling ved siden av, eller startdoser av risperidon og/eller paliperidon.

5 En løsning på dette behovet gis av et injiserbart, intramuskulært depot-preparat som er egnet til å danne et fast *in situ*-implantat i en kropp, som inneholder et legemiddel som er paliperidon og/eller dets farmasøytisk akseptable salter i en hvilken som helst kombinasjon, et melke- og glykolsyrebasert
10 biokompatibelt kopolymer med et 20 monomer-forhold mellom melkesyre og glykolsyre i området 50:50, og et dimetylsulfoksid som løsemiddel, der preparatet frigjør medikament med umiddelbar virkning, og så kontinuerlig i minst 8 uker, og hvor sammensetningen har en farmakokinetisk profil *in vivo*, med i
15 utgangspunktet ingen hurtig frisetting for legemidlet som er der den biokompatible kopolymeren har en molekylvekt i området fra 31 til 40 kDa, og en egenviskositet i området fra 0,27 til 0,31 dl/g.

I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er det
20 tilveiebragt et doseringsregime for administrering av paliperidon til en psykiatrisk pasient med behov for behandling, som innebærer administrasjon

Intramuskulært en første dose fra omtrent 75 mg til omtrent 250 mg av paliperidon formulert i en forlenget frisetting på
25 første behandlingsdag; intramuskulær administrasjon av de påfølgende dosene, fra omkring 75 mg til omkring 250 mg av paliperidon, formulert med forlenget frigjøring mellom den 56. og 65. dagen av behandlingen.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

30 Preparatene ifølge oppfinnelsen omfatter minst et polymer eller en polymer-matrise, et løsningsmiddel og et legemiddel.

Et viktig aspekt ved denne oppfinnelsen er et injiserbart, intramuskulært depot-preparat, som er egnet til å danne et fast implantat i kroppen, og som inneholder et legemiddel som er
35 paliperidon og/eller dets farmasøytisk akseptable salter i en

hvilken som helst kombinasjon, et melke- og glykolsyrebasert biokompatibelt kopolymer med et monomer-forhold mellom melkesyre og glykolsyre i forholdet 50:50, og dimetylsulfoksid som løsemiddel, der preparatet frigjør medikament med umiddelbar
5 virkning, og så kontinuerlig i minst 8 uker, og hvor sammensetningen har en farmako-kinetisk profil in vivo egnet for preparatet som skal administreres cirka 56. og 65. dag fra forrige injeksjon, der den biokompatible kopolymeren har en molekylvekt i området fra 31 og 40 kDa, og en egenviskositet i
10 området fra 0,27 til 0,31 dl/g.

I den foretrukne utførelsesformen av oppfinnelsen, blir de biokompatible kopolymerene gamma- eller beta-bestrålt i doseområdet fra 10 til 30 kGy målt ved en temperatur mellom -40 °C og 35 °C for å justere molekylvekten til et område mellom 31
15 og 40 kDa, og egenviskositet i området fra 0,27 til 0,31 dl/g.

I en ytterligere foretrukket utførelsesform er polymeren bestrålt med 15-25 kGy målt ved en temperatur på 85 °C.

Det foretrukne preparatet har en distribusjon av partikkelstørrelse i legemiddelet som følger:

- 20 - under 10 % partikler mindre enn 10 mikrometer;
- under 10 % partikler som er større enn 225 mikrometer, og
- d_{0,5}-verdi i området fra 40 til 90 mikrometer.

I henhold til en annen utførelsesform av oppfinnelsen, er masseforholdet for legemiddelet/(polymer + legemiddel) omtrent
25 33% omtrent 33%, innholdet av stoffet er om lag 13 vekt% av det totale preparatet, og viskositeten av oppløsningen som omfatter polymeren og dimetylsulfoksid, er i området fra 1,7 til 1,8 P.a.s.

Et annet aspekt av oppfinnelsen er at når preparatet er
30 dannet, blir legemiddelet delvis suspendert med en oppløselighet av medikamentet i dimetylsulfosid løsningsmiddel på under 10 mg/ml.

Enda et annet aspekt er at preparatet et sterilt preparat.

I henhold til et annet aspekt av oppfinnelsen, er
35 preparatet et sterilt preparat som er egnet til behandling av

schizofreni eller bipolare lidelser i menneskekroppen.

I henhold til et annet aspekt, utgjør oppfinnelsen et farmasøytisk sett egnet for in situ-dannelse av et biologisk nedbrytbart implantat i kroppen, som omfatter preparatet i patentkravet, der den biokompatible polymeren finnes i i en første beholder, og oppløsningsmidlet finnes i en andre, separat beholder. Det er å foretrekke at minst ett av første og andre beholder er en sprøyte, en ampulle, en innretning eller en patron, enten engangs eller ikke, og det er å foretrekke at både første og andre beholder er engangssprøyter.

I henhold til et annet aspekt, gir oppfinnelsen en metode for å framstille det nevnte preparatet, som består av trinnet der man leverer et biokompatibelt kopolymer, med en innledende polymervekt som er høyere enn det som kreves for intramuskulære depot-preparat, og deretter justering av dens molekylvekt til mellom 31 og 40 kDa, og egenviskositet til området 0,27 til 0,31 dl/g ved å bestråle den med gamma-eller betastråling i doseområdet 10-30 kGy målt ved en temperatur mellom -40 °C og + 35 °C.

Når den biokompatible polymeren har en innledende molekylvekt på cirka 50 kDa, bør det fortrinnsvis bestråles med en strålingsdose på cirka 16 kGy målt ved 8 °C for å redusere dets molekylvekt til mellom 35 og 38 kDa.

Når den biokompatible polymeren har en innledende molekylvekt på omtrent 63 kDa, er det å foretrekke at det bestråles det med en strålingsdose på cirka 30 kGy ved 8 °C for å redusere dets molekylvekt til mellom 30 og 36 kDa.

Ifølge et annet aspekt, gir oppfinnelsen et doseringsregime for administrering et injiserbart, intramuskulær depot-preparat ifølge oppfinnelsen, til en pasient med behov for psykiatrisk behandling, som innebærer:

a) intramuskulær administrasjon til pasienten av en første dose med en mengde fra 75 mg til 250 mg injiserbart depot-preparat, på et tidspunkt mellom den 24. og 35. dagen regnet fra forrige dag det ble administrert;

b) Administrere en påfølgende dose av det injiserbare depotpreparatet i en mengde av 75 mg til 250 mg fra cirka 56. dag til cirka 65. dag etter administrasjon av forannevnte første dose, og

5 c) gjenta trinn b) ved behov.

Fortrinnsvis skal den nevnte første dosen være fra cirka 100 mg til cirka 200 mg, og dette er tilsvarende andre doser.

Fortrinnsvis skal trinn a) og b) gjentas så mange ganger som nødvendig.

10 Polymeren eller polymermatrisen er fortrinnsvis en biokompatibel og biologisk nedbrytbar polymermatrise. For ikke å forårsake alvorlige skader på kroppen etter administrering, er de foretrukne polymerene biokompatible, ikke-toksiske for mennesker, ikke kreftfremkallende, og ikke induserer signifikant

15 vevsinflammasjon. Polymerene er fortrinnsvis biologisk nedbrytbare for å tillate naturlig nedbrytning av kroppsprosessene, slik at de er lett fjernbare og ikke akkumuleres i kroppen. De foretrukne polymere matrisene i praksis i foreliggende oppfinnelse, er valgt fra lukket-ende

20 terminal karboksyl-poly-laktid og poly-glykolsyre-kopolymerer blandet i et forhold på 50:50, med en gjennomsnittlig molekylvekt i området fra 31 til 40 kDa og en egenviskositet fortrinnsvis i størrelsesorden

0,27-0,31 dl/g.

25 Et kommersiell polymer med ønsket molekylvekt kan selvfølgelig brukes. Imidlertid har vi fastslått at det essensielle intervallet for dets molekylvekt er mellom 31 og 40 kDa. I tillegg har vi bestemt i i et internt design at molekylvekten av polymeren kan varieres, ved å bestråle den med

30 en strålingsdose på 30 kGy, ved en temperatur mellom -40 °C og +35 °C, og dette er noe som ikke var åpenlyst i forhold kunnskap innen feltet for fagpersoner (se figur 6). For eksempel kan molekyl-vekten av et kommersielt tilgjengelig polymer i et visst øyeblikk være 50 KDa som gjennomsnittsverdi. Vi har fastslått en

35 metode for å variere denne molekylvekten ved å bestråle den med

en viss strålingsdose som kan beregnes på forhånd. Hvis det gjøres under kontrollerte forhold, er det mulig å oppnå en matematisk modell som viser at molekylvekten til polymeren kan reduseres med økende stråledoser.

5 Derfor, for eksempel:

- når vi har behov for å bruke en poly(laktid-ko-glykolid)-polymer med en molekylvekt mellom 31 og 40 kDa, og en verdi for egenviskositet i området fra 0,27 til 0,31 dl/g, og vi har som start-polymer et polymer med 50 KDa
- 10 gjennomsnittlig molekylvekt, har vi
- fastslått at en stråledose på 16 kGy er nødvendig for å redusere dets molekyl-vekt til det angitte området 31 til 40 kDa, fortrinnsvis mellom 35-38 kDa.
- Når vi trenger å bruke en polylaktid-ko-glykolid-
- 15 polymer med en molekylvekt mellom 31 og
- 40 kDa, og en verdi for egenviskositet i området fra 0,27 til 0,31 dl/g, og vi har som start-polymer et polymer med 38 KDa gjennomsnittlig molekylvekt, har vi fastslått at det ikke er nødvendig å bruke noen strålingsdose.

20 Når vi har behov for å bruke en polylaktid-ko-glykolid-polymer med en molekylvekt mellom 31 og 40 kDa, og en verdi for egenviskositet i området fra 0,27 til 0,31 dl/g, og vi har som start-polymer et polymer med 63 KDa gjennomsnittlig molekylvekt, har vi fastslått at en stråledose på 30 Kgy kreves for å

25 redusere molekylvekten til det angitte området på 31 til 40 kDa, fortrinnsvis i området fra 31 til 36,5 kDa.

I disse eksperimentene var temperaturforhold for polymeren under strålingen rundt 82 C. Imidlertid kan andre temperaturer kan anvendes, slik som f.eks lavere enn 35 C, eller lavere enn

30 25 C, selv om man i disse tilfellene kan få varierende forhold mellom stråledosen og den resulterende molekylvekten.

Fremgangsmåten er spesielt egnet for fremstilling av blandningene som er beskrevet i den foreliggende oppfinnelsen. Videre utgjør påfyllingen av fast polymer i sprøyter ved

35 fremstilling av injiserbare preparater. Polymeren, som er

fremstilt som et ikke-sterilt produkt, krever sterilisering for å oppnå et preparat som kan injiseres i mennesker. Sannsynligvis er den beste måten å løse dette tekniske problemet på, å la polymeren steriliseres med gamma- eller beta-stråling.

5 Bestråling representerer et utfordrende problem når man bruker biologisk nedbrytbare polymerer, fordi bestrålingen kan bryte opp kjedene i biter av mindre størrelse. Kontroll av polymerens molekylvekt vises igjen som kritisk parameteren for å kontrollere de endelige egenskapene til et produkt etter en
10 steriliseringsprosess.

 Som forklart tidligere, kan kjeden størrelsesreduksjon ved bestråling modelleres matematisk eller kontrolleres for å forutsi den endelige molekylvekten til et polymer som skal brukes som råmateriale, med en molekylvekt som er høyere enn
15 ønskelig. Derfor vil, etter at man har bestemt fyllevekten av polymeren som skal fylles i en beholder (for eksempel fyllevekten av polymeren i en sprøyte) og bio-belastningen som er i polymeren som råmateriale, vil den nødvendige stråledosen som kreves for å gjøre polymeren steril (som angitt av
20 ISO11137) velges for den nødvendige fyllvekten. Den matematiske modellen som beskriver tapet av molekylvekt for en bestemt polymer, kontra det bestrålte dose, kan identifisere den opprinnelige molekylvekten til polymeren som skal anvendes som råstoffet må oppnå i stråleprosessen, et polymer med den ønskede
25 endelige molekylvekten for preparatet. Fordi tilgjengeligheten av en polymer med en spesifikk molekylvekt kan være noe begrenset, så vi kan i stedet velge et tilgjengelig polymer med en molekylvekt som er høyere til hva som kreves i henhold til den stråledosen som er identifisert, og deretter
30 justere stråledosen til en høyere verdi for å oppnå en steril polymer med ønsket molekylvekt.

 Konsentrasjonen av den polymere komponenten i blandingene i oppfinnelsen, ligger fortrinnsvis i området fra 24 til 50 % (uttrykt som prosentandelen av polymer i vekt basert på den
35 totale polymerløsningskomponenten), fortrinnsvis fra 25-27 %.

For de formål som er knyttet til denne oppfinnelsen, vil uttrykket Iboende viskositet eller egenviskositet (η_{inh}) for polymeren, defineres som forholdet mellom den naturlige logaritme for den relative viskositeten η_r , til

5 massekonsentrasjonen til polymeren, c , det vil si:

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

og den relative viskositet (η_r) er forholdet mellom viskositeten av oppløsningen η , til viskositeten til løsemidlet

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

10 Dersom ikke annet er angitt, vil egenviskositet og molekylvektverdier gjennom hele foreliggende beskrivelsen forstås som målt med metoden beskrevet i eksempel 1. Verdien av egenviskositet anses i den foreliggende beskrivelsen, som vanlig akseptert innen teknikken, som et indirekte mål på polymerens

15 molekylvekt. På denne måten er en reduksjon i egenviskositeten til en polymer, målt ved en gitt konsentrasjon i et bestemt løsemiddel, med samme monomersammensetning og terminale endegrupper, en indikasjon av en reduksjon i polymerens molekylvekt (IUPAC. Basic definitions of terms relating to

20 polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974).

De foretrukne **løsemidlene** er ikke-toksiske, biokompatible og hensiktsmessig for parenteral injeksjon. Løsemidler som kan mistenkes for å forårsake toksisitet bør ikke brukes for injisering av materiale inn i en levende kropp. Det er

25 foretrukket at utvalgte oppløsningsmidler er biokompatible, slik at de ikke forårsaker noen alvorlige vevsirritasjon eller nekrose på injeksjonsstedet. Derfor, må løsemidlet fortrinnsvis klassifiseres i klasse II eller III, eller aller helst klasse III, ifølge retningslinjene til ICH. For dannelsen av *in-situ*

30 implantat, bør løsemidlet fortrinnsvis fordeles raskt fra polymerløsningen til omkringliggende vev når det utsettes for fysiologiske væsker. Følgelig, er løsemidlet fortrinnsvis dimetylsulfosid.

Legemidlet er fortrinnsvis paliperidon og/eller dens

35 farmasøytisk akseptable salter, og 10 kombinasjoner derav. Dette

stoffet blir fortrinnsvis delvis suspendert i løsemidlet. Delvis Suspendert, vil si at løseligheten til legemidlet i av medikamentet i dimetylsulfosid løsemiddel, er fortrinnsvis under 10 mg/ml når preparatet eller implantatet er dannet, er under 10 mg/ml i det totale volumet av dimetylsulfosid, og beregnes ved 25 C. Fordelen med denne lave løseligheten, er at startutløsningen av legemiddelet når det løsningsmiddel diffunderer til det ytre vannmediet, er sterkt redusert. I tillegg, i de endelige preparatene i oppfinnelsen, gis legemiddelet i en foretrukket konsentrasjon i området fra 4 til 16 vekt% uttrykt som prosentandelen av legemidlet i forhold til den preparatvekten. Fortrinnsvis bør man ha et legemiddelinnhold mellom 7 og 15 %, aller helst cirka 13 % i forhold til den totale vekten til preparatet.

En av de faktorene som bidrar til å kontrollere den første utløsningen av preparatet i oppfinnelsen, er viskositeten til polymerløsningen. "Polymer-løsningen", som er definert som en kombinasjon av polymermatrisen, og løsemidlet den er oppløst i, har en foretrukket viskositet i området på 1,6 - 2,5 P.a.s., aller helst mellom 1,7-2.1 P.a.s.

En annen faktor som bidrar til å kontrollere den første utløsningen av preparatet i oppfinnelsen, er den biokompatible kopolymerens molekylvekt, som må være mellom 31 og 40 kDa. En tilfredsstillende balanse i preparatet, mellom legemiddelets løselighet i løsemidlet og molekylvekten til polymeren i implantatet (som kontrollerer den polymere utfellingsprosessen, og de endelige strukturelle egenskapene til implantatet) muliggjør at preparatet kan begrense mengden av paliperidon som frigjøres i løsemidlet diffusjonsfase etter intramuskulær injeksjon. Når formuleringen injiseres i det intramuskulære vevet, blir dimetylsulfosid hurtig oppløst i det omgivende vandige miljøet. Den relative økning i polymerkonsentrasjonen i dimetylsulfosid over polymerløseligheten i løsningsmidlet, fører til dannelse av en polymer utfelling som fanger inn paliperidon som ikke ble oppløst i løsemidlet. Molekylvekten til polymer har

en stor betydning på dette kritiske punktet, fordi strenger med for lav vekt har forsinket nedfellingstid i forhold til strengene som har vekt i riktig område. Dette forsinkede nedfellingen gjør det mulig for legemiddelet å øke kontakten med de omkringliggende væskene mot medikamentet som frigjøres. Derfor vil strenger med lav molekylvekt føre til en for kraftig frigjøring av paliperidon etter injeksjonen, og muligheten for å oppnå toksiske plasmanivåer i de første dagene etter injeksjon, og/eller oppnå et preparat som ikke er i stand til å dekke minst 8 uker mellom injeksjonene. Molekylvekten til polymeren kan også påvirke frigivelse av medikamentet fra det intramuskulært injiserte implantatet, etter at diffusjon av løsemiddel og polymerutfelling. Molekylvekter som er over det angitte området er ikke i stand til å opprettholde tilstrekkelig frigivelsestakt for paliperidon ved diffusjon. I tillegg, krever strenger med høyere molekylvekter i det intramuskulære vevet lengre hydrolysetider for å tilveiebringe vannløselige fraksjoner som kan avgi medikamentet som er innsatt i polymermatrisen. En høyere gjenværende medikamentinnhold som skal frigjøres, kan føre til at man oppnår uønsket høye aktive plasma-verdier for funksjonsgrupper, eller plasma-verdier etter 60 dager etter injeksjon som på en eller annen måte kan forstyrre den følgende dose som preparatet er ment å injiseres flere ganger inn i personen, hver 8. uke eller lengre.

Et viktig aspekt ved denne oppfinnelsen er at den er et injiserbart, intramuskulær depot-preparat, som er egnet til å danne et fast implantat i kroppen, som inneholder et legemiddel som er paliperidon og/eller dets farmasøytisk akseptable salter i en hvilken som helst kombinasjon, et melke- og glykolsyrebasert biokompatibelt kopolymer med et monomer-forhold mellom melkesyre og glykolsyre i området 50:50, og dimetylsulfoksid som løsemiddel, der preparatet frigjør medikament med umiddelbar virkning, og så kontinuerlig i minst 8 uker, og hvor sammensetningen har en farmakokinetisk profil in vivo egnet for preparatet som skal administreres cirka 56. og

65. dag etter forrige injeksjon, karakterisert ved at den biokompatible kopolymeren har en molekylvekt i området mellom 31 og 40 kDa, og har en egenviskositet i området fra 0,27 til 0,31 dl/g.

5 I de sammensetninger som er nevnt tidligere, blir polymeren bestrålt ved en temperatur som er under 35 C, fortrinnsvis under 25, og aller helst under 8 C.

10 Dette preparatet har en foretrukket fordelingen av partikkelstørrelse for legemiddelet som følger: under 10 % partikler mindre enn 10 mikrometer, færre enn 10 % partikler som er større enn 200 mikrometer, og en $d_{0,5}$ verdi i området 40-90 mikrometer.

15 I henhold til en utførelsesform, er masseforholdet for legemiddelet/(polymer + legemiddel) omtrent 33% omtrent 33%, innholdet av stoffet er om lag 13 vekt% av det totale preparatet, og viskositeten til oppløsningen som omfatter polymeren og dimetylsulfoksid, er i området fra 1,7 til 1,8 P.a.s.

20 I henhold til en annen utførelsesform, blir legemiddelet delvis suspendert med en oppløselighet av medikamentet i dimetylsulfosid løsningsmiddel på under 10 mg/ml når preparatet er dannet..

25 I henhold til enda en annen utførelsesform, er preparatet et sterilt preparat, som er egnet til behandling av schizofreni eller bipolare lidelser hos mennesker.

30 I henhold til et annet aspekt, utgjør oppfinnelsen et farmasøytisk sett egnet for in situ-dannelse av et biologisk nedbrytbart implantat i kroppen, som omfatter preparatet i patentkravet, der den biokompatible polymeren finnes i i en første beholder, og oppløsningsmidlet finnes i en andre, separat beholder. Det er å foretrekke at minst ett av første og andre beholder er en sprøyte, en ampulle, en innretning eller en patron, enten engangs eller ikke, og det er å foretrekke at både første og andre beholder er engangssprøyter. Dette aspekt av
35 oppfinnelsen innbefatter et sett som består av en første

beholder, fortrinnsvis sprøyte, ampulle, innretning eller patron, alle som alle kan være enten il engangsbruk eller ikke, som inneholder et polymer i fast form, som for eksempel polylaktid-ko-glykolid, og et legemiddel i passende mengde, og
5 en annen beholder, også her fortrinnsvis sprøyte, ampulle, innretning eller patron, der alle enten er til engangsbruk eller ikke, som inneholder vannløselig løsemiddel. Når dette er nødvendig, blir innholdet av begge beholdere kombinert, for eksempel gjennom et koplingsstykke, eller ved hjelp av
10 hann/hunn-sprøyter, og blandes med hverandre, slik at preparatene i henhold til foreliggende oppfinnelse blir rekonstituert, for eksempel ved å bevege seg frem og tilbake stemplene i sprøytene. De foretrukne utførelsesformene er for illustrasjonsformål vist i figur 4 (sprøyter koblet gjennom et
15 koblingsstykke), og i figur 5 (sprøyter kobler sammen via en direkte ledning).

I henhold til et annet aspekt, gir oppfinnelsen en metode for å framstille det preparatet det gjøres krav på, som består av trinnet der man leverer et biokompatibelt kopolymer med en
20 polymervekt som er høyere enn det som kreves for intramuskulær depotpreparat, og deretter justering av dens molekylvekt til mellom 31 og 40 kDa, og egenviskositet til området 0,27 til 0,31 dl/g ved å bestråle den med gamma-eller betastråling i doseområdet 30 KGy, målt ved en temperatur mellom -40 °C og +35
25 °C.

Når den biokompatible polymeren har en innledende molekylvekt på omtrent 50 kDa, må det fortrinnsvis bestråles med en strålingsdose på cirka 16 kGy målt ved 8 °C for å redusere dets molekylvekt til mellom 35 og 38 kDa.

30 Når den biokompatible polymeren har en innledende molekylvekt på tilnærmet 63 kDa, må det fortrinnsvis bestråles med en stråledose på cirka 30 kGy for å redusere dets molekylvekt til mellom 30 og 36 kDa.

I henhold til et annet aspekt gir oppfinnelsen et
35 doseringsregime for administrering et injiserbart, intramuskulær

depot-preparat i følge oppfinnelsen, til en pasient med behov for psykiatrisk behandling, som innebærer:

- a) intramuskulær administrasjon til pasienten av en første dose på mellom 75 mg og 250 mg av det injiserbar depot-preparatet, på et tidspunkt mellom den 24. og 35. dagen regnet fra forrige dag det ble administrert;
- b) administrering av en påfølgende dose av injiserbart depot-preparat i
- c) mengden av 75 mg til 250 mg, fra cirka den 56. til 65. dagen etter administrasjon av den første dosen; og gjenta trinn b) etter behov.

Fortrinnsvis skal den nevnte første dosen være fra cirka 100 mg til cirka 200 mg, og dette er tilsvarende andre doser.

I en foretrukket utførelsesform er det injiserbare depot-preparatet sterilt som ferdig 5 produkt. I andre foretrukne utførelsesformer er den biokompatible polymeren sterilisert før den aseptiske fyllprosessen, fortrinnsvis ved bestråling i området 15-30 kGy.

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Fig. 1. Profil av paliperidon-nivåene hos hund, etter administrasjon av paliperidon-preparatet beskrevet i eksempel 1 til beagle-hunder (n = 3).. Dosen er 2,5 mg/kg. Resultatene er uttrykt som ng/ml plasma-verdier av paliperidon per tid. Tabellen beskriver området under kurven (AUC) av paliperidon plasmanivå i forhold til tid. AUC all, samt AUC i forhold til tre forskjellige tidsrammer er inkludert. Enheter er uttrykt i $h * ng/ml$.

Fig. 2. Profil av paliperidon-nivåene hos hund, etter administrasjon av paliperidon-preparatet beskrevet i eksempel 2 til to kohorter av beagle-hunder (hver kohort n = 6) 15 Dosene var 2,5 og 5 mg/kg. Resultatene uttrykkes som ng/ml plasma-verdier av paliperidon i forhold til tid. Tabellen beskriver området under kurven (AUC) av paliperidon plasmanivåer i forhold til

tid. AUC all, samt AUC i forhold til tre forskjellige tidsrammer er inkludert. Enheter er uttrykt i $h \cdot ng/ml$.

Fig. 3. Profil av paliperidon-nivåene hos hund, etter administrasjon av paliperidon-preparatet beskrevet i eksempel 3 til beagle-hunder ($n = 3$).. Dosen er 2,5 mg/kg. Resultatene uttrykkes som ng/ml plasma-verdier av paliperidon i forhold til tid. Tabellen beskriver området under kurven (AUC) av paliperidon plasmanivåer i forhold til tid. AUC all, samt AUC i forhold til tre forskjellige tidsrammer er inkludert. Enheter er uttrykt i $h \cdot ng/ml$.

Fig. 4. Tegning av et sett som egner seg for fremstilling av paliperidon-preparater som består av to "hann"-sprøyter forbundet med et koblingsstykke. Polymer + paliperidon finnes i en sprøyte, og dimetylsulfosid fylt i den andre sprøyten.

Fig. 5. Tegning av et sett som egner seg for fremstilling av paliperidon-preparater som består av en "hann"-sprøyte forbundet "hunn"-sprøyte. Polymer + paliperidon kan være fylt i den ene sprøyten, og dimetylsulfosid fylt i den andre sprøyten. Fortrinnsvis inneholder hunn-sprøyter polymer + paliperidon som fast stoff, og hann-sprøyten er fylt med dimetylsulfosid.

Fig. 6. Tap av molekylvekt i prosenten i spesialdesignet. Molekylvekten til polymeren kan varieres ved å bestråle den med en viss strålingsdose. Tabell 10 viser i prosentvis tap av polymervekt i forhold til strålingsdosen.

EKSEMPLER

De følgende eksemplene illustrerer oppfinnelsen, og må ikke betraktes som en avgrensning av den.

I betydningen for den foreliggende oppfinnelsen, uten begrensning, og i forbindelse med *in vivo* eksempler på "startutløsning", eller innledende frigjøring, menes tilsetning

til plasmanivåene av paliperidon, fra det injeksjonsøyeblikket, til tredje dag etter administrasjon.

På en lignende måte, er en "tilfredsstillende plasmanivåprofil" ansett som ikke mer enn 45 % av AUC av paliperidon, som oppstår mellom tidspunktet for injeksjon inntil dag 21, mellom 35 % og 45 % av AUC for paliperidon oppstår mellom dag 21 og dag 49, og ikke mer enn 35 % av AUC av paliperidon oppstår etter dag 49. Disse prosentandelene representerer en tilfredsstillende balanse mellom de ulike periodene der paliperidon blir frigjort fra implantatet, for å ha et preparat som kan injiseres hver 8. uke eller hver 60 dag, og som er i stand til å gi terapeutiske plasmanivåer av paliperidon i mennesker, fra første injeksjonsdag, og i stand til å oppnå de ønskede gjennomsnittlige paliperidon plasmakonsentrasjonene i perioden mellom injeksjonene, og med reduserte berg-og-dal-endringer i plasmaverdier for paliperidon, som kan føre til toksisitet eller manglende effekt. Også i foreliggende oppfinnelse, uten begrensning og i forbindelse med eksemplene, vil akseptable plasmanivå av paliperidon under innledende utløsning være under 75 ng/ml i Beagle-hunder, når dosene som administreres er 2,5 mg/kg paliperidon.

Eksempel 1: Depot-preparat med Resomer® 503

I det foreliggende eksempel, ble følgende preparat tilberedt:

	Ingrediens	Mengde
2,25 ml hunn-sprøyte	Laktid-ko-glykolsyre kopolymer (lukket N-ende) med 50 % innhold av hvert av de to organiske syre-monomerene, og en molekylvekt på 32,5 KDa	50
	Paliperidon	25
2,25 ml hann-sprøyte	Ingrediens	Mengde
	Dimetyl-sulfoksid	117

Paliperidon partikkelstørrelse kjennetegnes av en lett spredning, og ga følgende 10 fordelinger av partikkelstørrelse: $d(0,1) = 17,41 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 51.61 \mu\text{m}$ og $d(0,9) = 175,32 \mu\text{m}$.

Polymerer er blitt karakterisert etter molekylvekt i henhold til den følgende teknikk:

Utstyr

GPC-kromatograf med trippel detektor (laserdiffraksjon, viskosimetri, brytningsindeks)

- Viscotek® GPCmax VE 2001 GPC LØSEMIDDEL/TESTMODUL
- Viscotek® TDA 305 TRIPPEL DETEKTORMATRISER Reagenser
- Tetrahydrofuran (THF) GPC-grad, stabilisert med hydroksyl butyl-toluen (BHT) 250 ppm.
- 99 KDa polystyren standard

Prøveforberedelse

- 10 mg/ml Standard prøve
- 10 mg/ml testprøve: 3 prøver for hver polymer som skal testes

Innstillinger

Innstill og stabiliser kolonne og detektorer med mobil fase (TUF) til arbeidsstrømningshastighet på 1 ml/min nås, og tøm viskosimeter og brytningsindeksdetektorer, og sjekk til slutt at alle signaler som er stabile og tilstrekkelige.

Kromatografiske betingelser:

- Kolonne: i-MBMMW-3078 (CLM1012, Viscotek)
- Forsinkelse kolonne: middels forsinkelse (CLM9002, Viscotek)
- Kolonne temperatur 30 C
- Flyttakt 1 ml/min
- Injeksjonsvolum: 100 µl
- Kjøretid: 15 minutter
- Elueringsmiddel: stabilisert THF (forvarmet til 30 C, og under 100 omdr/min omrøring)

Systemverifisering

- Injisere 100 µl av elueringsmiddel, og sjekk at det ikke er noen respons i signaler relatert med molekylvektbestemmelse
- Injiser 100 µl av polystyren standard, og sjekk at målingen er tilstrekkelig.

Gjenta minst to ganger.

Akseptkriterier: $\pm 2 \%$ av den nominale molekylvektet og egenviskositet som erklært av produsentens standarddokument.

Kalibrering

5 Dette er Ikke nødvendig hvis systemverifiseringen er viser samsvar, og ingen tidligere kromatografiske betingelser er endret.

I det tilfellet vil det være nødvendig å kalibrere:

- Injiser 100 µl av polystyren standard, minst to ganger.
- 10 • Bruk den første prøvens data til trippel kalibrering ved å opprette en ny multidetektors-homopolymer-metode.
- Sett inn i denne metoden alle de nødvendige data for intern kalibrering av slike standardverdier for MW, IV, dn/dc, dA/dc og brytningsindeksen for løsemidlet.
- 15 • Kalibrer systemet som utstyret spesifiserer, og lagre den nye metoden.
- Sjekk med den at den nye metoden er tilstrekkelig for målingen av andre injeksjon av standarden.

Prosedyre

20 Injiser ved triplikat 100 µl av testprøven

Polymerer molekylvekt målt i henhold til den teknikken som ble spesifisert, ha resultatet 32,5 KDa. I henhold til en lignende teknikk, ga egenviskositet for polymeren resultatet 0,27 dl/g. Det er viktig å nevne at verdier for egenviskositet 25 tilsvarende de som oppnås med den teknikk som er blitt beskrevet, særskilt knyttet til temperaturforholdene og anvendt elueringsmiddel. Enhver endring i måleforhold betyr at man oppnår ulike verdier som er direkte avhengige av dem.

Preparatet av implanterbar paliperidon ble fremstilt ved å 30 forbinde hann- og hunn-sprøyter, og bevege stemplene frem og tilbake etter fullstendig oppløsning av polymeren, og dannelsen av en homogen suspensjon av paliperidon i polymeroppløsningen.

In vivo plasmanivå etter intramuskulær injeksjon hos beagle-hund:

35 Paliperidon-preparatet i dette eksemplet ble injisert

intramuskulært i Beagle-hunder med gjennomsnittvekt på 10 kg. Mengden som ble injisert tilsvarte en dose på 25 mg paliperidon, og blandingen ble intramuskulært satt i venstre bakben ved hjelp av en sprøyte med en 20G nål. Totalt antall hunder var 3. Etter
5 injeksjon, ble plasmanivåer innhentet ved 0, 4t, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 36d, 38d, 42d, 45d, 49d, 52d, 55d, 59d, 63d, 73d, 80d, 87d, 94d, 108d og 118d.

Kinetikken for plasmanivåene knyttet til paliperidon, ble evaluert ved tandem-masse-væskekromotografi. Profilen til
10 plasmanivået for paliperidon er vist i figur

Resultatene uttrykkes som paliperidonkonsentrasjoner (ng/ml) som funksjon av tid. Som man kan se av denne figuren, ga injeksjon av en mengde av blandingen tilsvarende 25 mg paliperidon til Beagle-hunder, i meget høy kontroll over
15 startutløsningen, fulgt av en langsom, vedvarende nedgang, med kontinuerlige plasmanivåer fra dag 1 og framover. Profilen for plasmanivåene, som tidligere beskrevet, kan anses som tilfredsstillende, ved å gi meget lav risiko for toksiske plasmanivåer like etter injeksjon. Denne egenskapen er av
20 fundamental betydning for et preparat som skal gis minst hver 8. uke, fordi dosen som er nødvendig å injisere er høy sammenlignet med eksisterende månedsregimer, og at risikoen for å nå toksiske plasmanivåer med små variasjoner av andelen av legemiddel som frigjøres, potensielt er svært høy. I dette preparatet blir
25 medikamentfrigjøring i løpet av polymerens utfellingsprosess kontrollert av medikamentet løselighet i løsemiddelet, mengden av løsningsmiddel (forhold mellom legemiddel og løsemiddel), og polymerkonsentrasjon og molekylvekt.

Resultatene indikerer også at preparatet kan frigjøre
30 paliperidon i en periode på mer enn to måneder på en forlenget måte, med redusert fjell-og-dal-variasjoner i plasmakonsentrasjon av legemidlet. Tilfredsstillende kontroll av medikament og polymer-forholdet, og polymerens molekylvekt, er av fundamental betydning for å oppnå dette målet.

35 Når formuleringen injiseres i det intramuskulære vevet,

blir dimetylsulfosid hurtig oppløst i det omgivende vandige miljøet. Den relative økningen i polymerkonsentrasjonen i dimetylsulfosid over polymerløseligheten i løsningsmidlet, fører til dannelse av en polymer utfelling som fanger inn paliperidon som ikke ble oppløst i løsemidlet. Molekylvekten til polymeren har stor betydning på dette kritiske punktet, fordi strenger med for lav vekt har forsinket nedfellingstid i forhold til strenger som har vekt innen riktig område. Dette forsinkede nedfellingen gjør det mulig for legemiddelet å øke kontakten med de omkringliggende væskene mot medikamentet som frigjøres.

Derfor vil strenger med lav molekylvekt føre til en for kraftig frigjøring av paliperidon etter injeksjonen, og muligheten for å oppnå toksiske plasmanivåer de første dagene etter injeksjon. Molekylvekten til polymeren kan også påvirke frigivelse av medikamentet fra det intramuskulært injiserte implantatet, etter at diffusjon av løsemiddel og polymerutfelling. Molekylvekter som er over det angitte området er ikke i stand til å opprettholde tilstrekkelig frigivelsestakt for paliperidon ved diffusjon. Denne fasen er spesielt forlenget i en preparatformulering for hver annen måned, sammenlignet med en formulering beregnet på å bli administrert hver 4. uke, og kontrollen av polymerens molekylvekt blir spesielt viktig. I tillegg kan strenger med høyere molekylvekter i det intramuskulære føre til preparater som har for høy viskositet til i injiseres ved den nødvendige konsentrasjonen (mer enn 3,0 P.a.s.), og når de injiseres i det intramuskulære vevet, vil lengre hydrolysetider bli nødvendig for å tilveiebringe vannløselige fraksjoner som kan avgi medikamentet som er innsatt i polymermatrisen. En høyere gjenværende medikamentinnhold som skal frigjøres, kan føre til at man oppnår uønsket lave plasma-verdier for paliperidon, mellom dag 24 og 29, og kan gi plasmakonsentrasjoner som er under den behandlingseffektive konsentrasjonen for legemiddelet.

	AUC all	AUC 0-21 dager	AUC 21-49 dager	AUC 42- last
Dose 2.5 mg/kg	(h*ng/ml) 5985.5	(h*ng/ml) 2615.9	(h*ng/ml) 2666.28	(h*ng/ml) 703.32

Eksempel 2: Depot-preparat med Resomer® 504 bestrålt til 16KGy. 2 doser.

Fremstilling av sterile preparater som skal benyttes in vivo, kan kreve prosedyrer, for eksempel bestråling, som potensielt kan påvirke polymerens molekylstruktur. Eksemplet viser at polymerens tap av molekylvekt som oppstår ved polymerbestråling, kan måles og kontrolleres for å oppnå en sterile polymer med de ønskede egenskaper, for å oppnå tilfredsstillende plasmanivåer profil av paliperidon.

I dette eksemplet ble et laktid-ko-glykolsyre kopolymer med 50 % innhold av de to organiske syre-mo organiske syre-monomerene, og en molekylvekt på 50 KDa sterilisert ved beta-stråling ved 16 KGy, under kontrollerte temperatur og fuktighetsforhold. Det resulterende polymeren ble karakterisert etter molekylvekt i henhold til metoden beskrevet i eksempel 1. Molekylvekt etter bestrålingsprosessen var 40 KDa

2,25 ml hunn-sprøyte	Ingrediens	Mengde
	Laktid-ko-glykolsyre kopolymer (lukket N-ende) med 50 % innhold av hvert av de to organiske syre-monomerene, og en molekylvekt på 50 KDa, beta-bestrålt med en større	100
	Paliperidon	50
2,25 ml hann-sprøyte	Ingrediens	Mengde
	Dimetyl-sulfoksid	234

Paliperidon partikkelstørrelse kjennetegnes av en lett spredning, og ga følgende fordelinger av partikkelstørrelse: $d(0,1) = 17,41 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 51.61 \mu\text{m}$ og $d(0,9) = 175,32 \mu\text{m}$.

Egenviskositet for den bestrålte polymeren, som beregnet ved den

teknikken som er beskrevet i eksempel 1, ble 0,31 dl/g.

Preparatet av implanterbar paliperidon ble fremstilt ved å forbinde hann- og hunn-sprøyter, og bevege stemplene frem og tilbake etter fullstendig oppløsning av polymeren, og dannelse av en homogen suspensjon av paliperidon i polymeroppløsningen.

In vivo plasmanivå etter intramuskulær injeksjon hos beagle-hund:

Paliperidon-preparatet i dette eksemplet ble injisert intramuskulært i to kohorter av Beagle-hunder med gjennomsnittvekt på 10 kg. Mengden injisert tilsvarte en dose på 25 mg paliperidon i en kohort, og en dose på 50 mg paliperidon i den andre kohorten.

Preparatet ble intramuskulært satt i venstre bakben ved hjelp av en sprøyte med en 20G nål. Totalt antall hunder var 3 for hver kohort. Etter injeksjon, ble plasmanivåer innhentet ved 0, 4t, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 36d, 38d, 42d, 45d, 49d, 52d, 55d, 59d, 63d, 73d, 80d, 87d, 94d, 108d og 118d.

Kinetikken for plasmanivåene knyttet til paliperidon, ble evaluert ved tandem-masse- væskechromatografi. Profilen til plasmanivået for paliperidon er vist i figur 2. Resultatene uttrykkes som paliperidonkonsentrasjoner (ng/ml) som funksjon av tid. Som det kan observeres i denne figuren, resulterte injeksjon av en mengde av preparatet tilsvarende 25 mg paliperidon i Beagle-hunder i en profil for plasmanivåer som var lik den som ble observert i eksempel 1, som representerte et polymer som ikke var bestrålt.

Eksemplet viser hvordan polymerens molekylvekt kan justeres gjennom steriliseringsprosessen, for å oppnå et sterilt polymer, og som gir preparatet de ønskede frislippsegenskaper. Mulige endringer i terminale endegrupper på polymeren etter bestrålingsprosessen, vil ikke i vesentlig grad endre in vivo-frislippsegenskaper innendet spesifiserte området, det vil si at molekylvekten er den viktigste faktoren som styrer nedbrytningsprosessen av dette preparatet.

25

	AUC alle	AUC 0-21 dager	AUC 21-49 dager	AUC 42- last
Dose 5 mg/kg	(h*ng/ml) 14991.22	(h*ng/ml) 4842.82	(h*ng/ml) 5521.8	(h*ng/ml) 4626.6
Dose 2.5 mg/kg	7077.38	2503.94	2708.16	1865.28

Eksempel 3: Depot-preparat med Resomer® 504 bestrålt til 25 KGy.

Det aktuelle eksemplet viser at en for kraftig reduksjon i polymerens molekylvekt kan føre til en forkortet varighet av profilen til paliperidon plasmanivåer, som gjør at preparatet ikke er egnet til å bli administrert hver 8. uke eller mer.

Et laktid-ko-glykolsyre kopolymer med 50 % innhold av de to organiske syre-monomerene, og en molekylvekt på 38 KDa ble sterilisert ved beta-stråling ved 25 KGy, under kontrollerte temperatur og fuktighetsforhold. Det resulterende polymeren var karakterisert etter molekylvekt i henhold til metoden beskrevet i eksempel 51. Molekylvekt etter bestrålingsprosessen var 29 KDa

	Ingrediens	Mengde
2,25 ml hunn-sprøyte	Laktid-ko-glykolsyre kopolymer (lukket N-ende) med 50 % innhold av hvert av de to organiske syre-monomerene, og en molekylvekt på 50 KDa, beta-bestrålt med en større	50
	Paliperidon	25
2,25 ml hann-sprøyte	Ingrediens	Mengde
	Dimetyl-sulfoksid	117

Paliperidon partikkelstørrelse kjennetegnes av en lett spredning, og ga følgende fordelinger av partikkelstørrelse: $d(0,1) = 17,41 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 51,61 \mu\text{m}$ og $d(0,9) = 175,32 \mu\text{m}$.

Iboende viskositet for det bestrålte polymeren, som beregnet ved den teknikken som er beskrevet i eksempel 1, ble 0,31 dl/g.

Preparatet av implanterbar paliperidon ble fremstilt ved å forbinde hann- og hunn-sprøyter, og bevege stemplene frem og

tilbake etter fullstendig oppløsning av polymeren, og dannelse av en homogen suspensjon av paliperidon i polymeroppløsningen.

In vivo plasmanivå etter intramuskulær injeksjon hos beagle-hund:

5 Paliperidon-preparatet i dette eksemplet ble injisert intramuskulært i Beagle-hunder med gjennomsnittsvikt på 10 kg. En mengde preparat tilsvarende en dose på 2,5 mg/kg paliperidon blandingen ble intramuskulært satt i venstre bakben ved hjelp av en sprøyte med en 20G nål. Totalt antall hunder var 3 for hver
10 kohort. Etter injeksjon, ble plasmanivåer innhentet ved 0, 4t, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d, 42d, 45d, 20 49d, 52d, 56d, 59d, 63d, 70d, 77d.

Kinetikken for plasmanivåene knyttet til paliperidon, ble evaluert og vises i figur 3. Resultatene uttrykkes som
15 paliperidonkonsentrasjoner (ng/ml) som funksjon av tid. Som man kan se av denne figuren, ga injeksjon av en mengde av blandingen tilsvarende 2,5 mg/kg til beagle-hunder som resultat en kortere profil for plasmanivå. En reduksjon på 4 KDa fra 33 til 29, øker legemiddeldiffusjonen betydelig gjennom polymermatrisen, noe som
20 fører til en redusert tilgjengeligheten av stoffet som frigjøres 30 dager etter injeksjon.

	AUC alle	AUC 0-21	AUC 21-49	AUC 42-
		dager	dager	last
Dose 2.5	(h*ng/ml)	(h*ng/ml)	(h*ng/ml)	(h*ng/ml)
mg/kg	10542.26	7142.06	3128.04	272.16

PATENTKRAV

1. Et injiserbart intramuskulært depotpreparat som er egnet til å danne et fast implantat *in situ* i en kropp, som
5 inneholder et legemiddel som er paliperidon og/eller dets farmasøytisk akseptable salter i en hvilken som helst kombinasjon, et melke- og glykolsyrebasert, biokompatibelt kopolymer med et monomer-forhold mellom melkesyre og glykolsyre i oområdet 50:50, og dimetylsulfoksid som løsemiddel, der
10 preparatet frigjør medikament med umiddelbar virkning, og så kontinuerlig i minst 8 uker, og hvor sammensetningen har en farmako-kinetisk profil *in vivo* egnet for preparatet som skal administreres hver 8 - 10 uker eller lengre perioder , der den biokompatible kopolymeren har en molekylvekt i området fra 31 og
15 40 kDa, og en iboende viskositet i området fra 0,27 til 0,31 dl/g.

2. Preparatet ifølge krav 1, der de biokompatible kopolymerene er gamma- eller beta-bestrålt i doseområdet fra 10 til 30 kGy
20 målt ved en temperatur mellom -40 °C og 35 °C for å justere molekylvekten til et område mellom 31 og 40 kDa, og en egenviskositet i området fra 0,27 til 0,31 dl/g.

3. Preparatet ifølge krav 1 eller 2, der fordelingen av
25 partikkelstørrelsen i stoffet er:

- under 10 % partikler mindre enn 10 mikrometer;
- under 10 % partikler som er større enn 225 mikrometer, og
- d_{0,5}-verdi i området fra 40 til 130 mikrometer.

30 4. Preparat som er angitt i hvilket som helst av kravene 1 til 3, der masseforholdet for legemiddel/(polymer + legemiddel) er omtrent 33 %.

35 5. Preparatet som angitt i hvilket som helst av kravene 1-4,

der innholdet av legemiddel er omtrent 13 vekt% av den totale formuleringen, og viskositeten av oppløsningen som omfatter polymeren og dimetylsulfoksid er i området fra 1,7 til 1,8 P.a.s.

5

6. Preparatet ifølge hvilket som helst av foregående krav for behandling av schizofreni eller bipolare lidelser i menneskekroppen.

10 7. Et farmasøytisk sett egnet for in situ-dannelse av et biologisk nedbrytbart implantat i kroppen, som omfatter preparatet i følge et hvilket som helst av kravene 1-6, der legemidlet og biokompatible polymer finnes i i en første beholder, og oppløsningsmidlet finnes i en andre, separat
15 beholder.

8. Det farmasøytiske settet som angitt i krav 7, der minst ett av første og andre beholder er en sprøyte, en ampulle, en innretning eller en patron, enten engangs eller ikke.

20

9. En fremgangsmåte for fremstilling av et preparat ifølge hvilket som helst av foregående kravene 1-6, som omfatter det trinnet at man tilveiebringer et biokompatibelt kopolymer som har en innledende polymervekt som er høyere enn det som kreves
25 for intramuskulær depot-preparat, og deretter justering av dens molekylvekt til mellom 31 og 40 kDa, og egenviskositet til området 0,27 til 0,31 dl/g ved å bestråle den med gamma-eller betastråling i doseområdet 30 kGy målt ved en temperatur mellom -40 °C og 35 °C.

30

10. Fremgangsmåte i henhold til krav 9, der doseområdet bestrålt til polymer ligger i området fra 16 til 25 kGy målt ved temperaturen 8°C.

35 11. Fremgangsmåte i henhold til krav 9 eller 10, som er

kjennetegnet av at når den biokompatible polymeren har en innledende molekylvekt på omtrent 50 kDa, så bestråles det med en strålingsdose på cirka 16 kGy for å redusere dets molekylvekt til mellom 35 og 38 kDa.

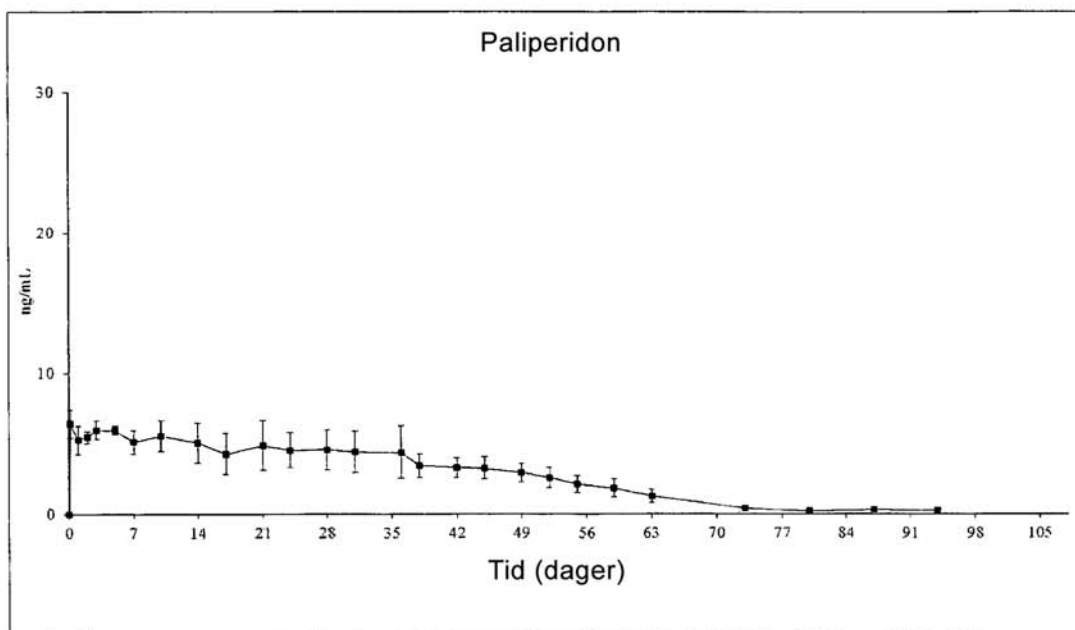
5

12. Fremgangsmåte i henhold til krav 9 eller 10, som er kjennetegnet av at når den biokompatible polymeren har en innledende molekylvekt på omtrent 63 kDa, så bestråles det med en strålingsdose på cirka 30 kGy for å redusere dets molekylvekt til mellom 30 og 36 kDa.

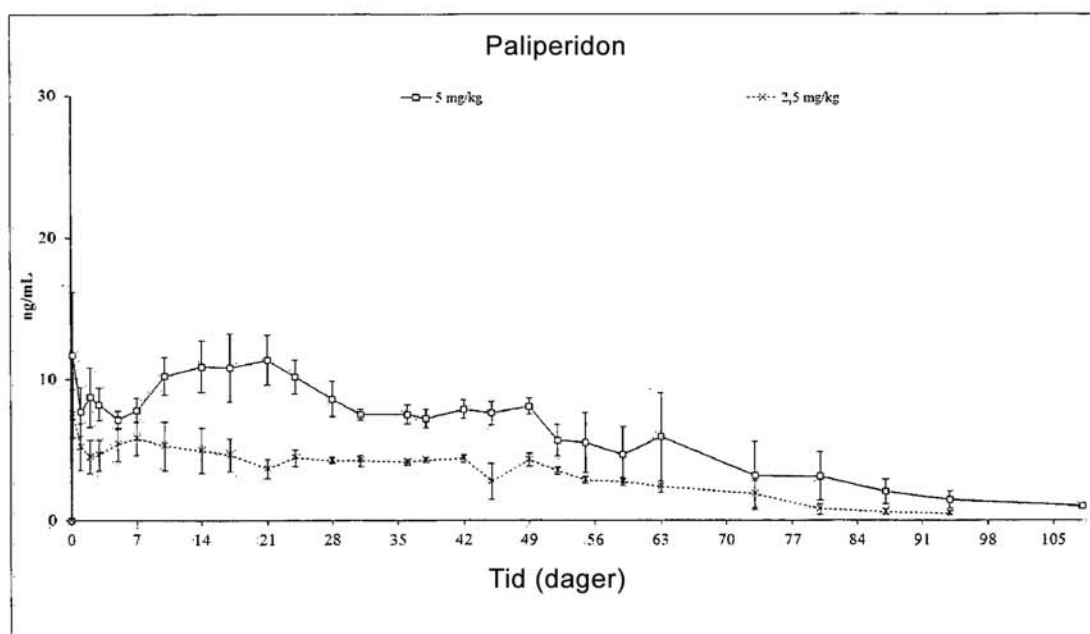
10

30

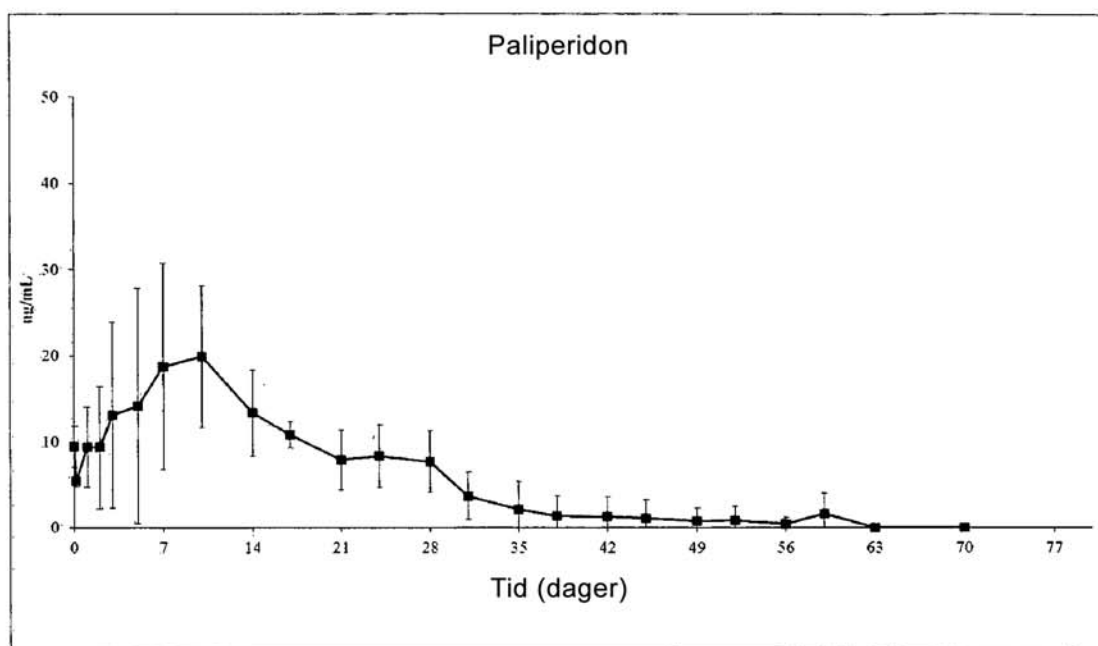
FIGURER



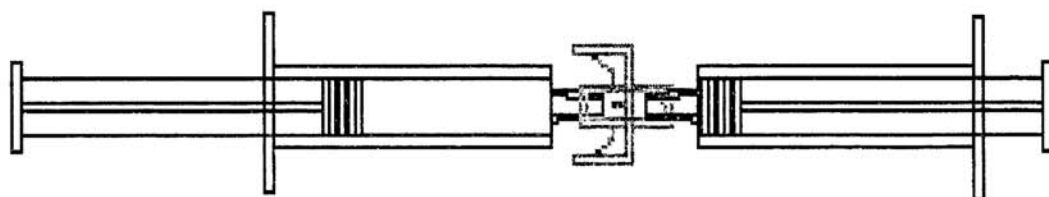
Figur 1



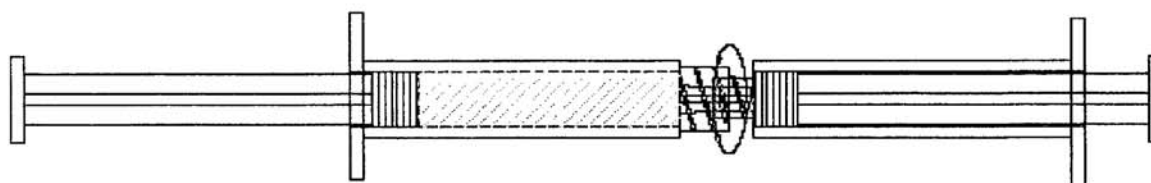
Figur 2



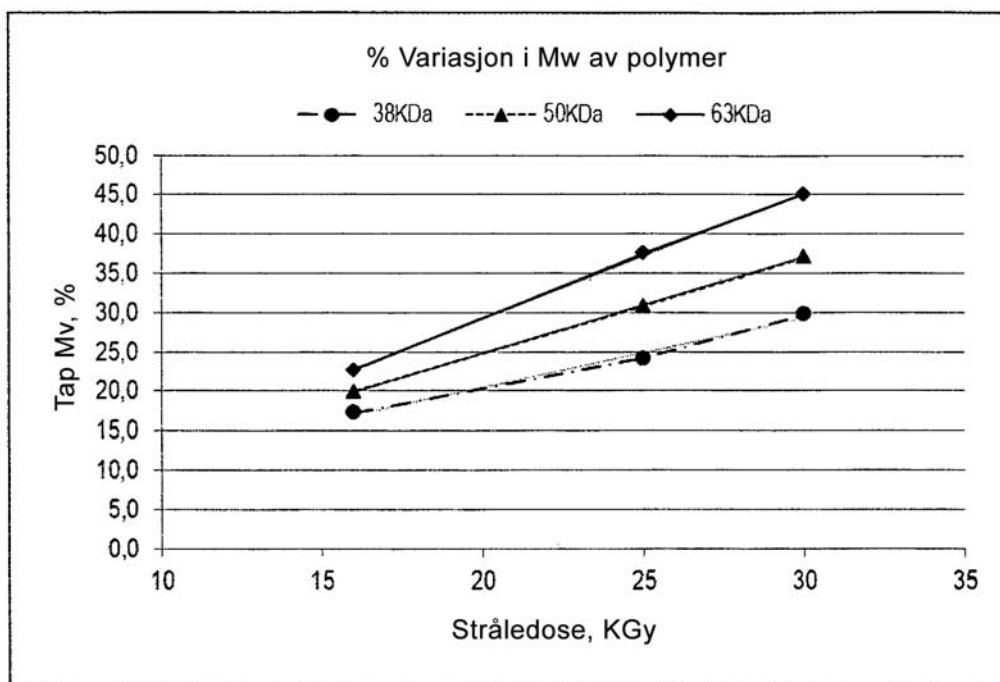
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Figur 6