***ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ***

1. Микросфера с пролонгированным высвобождением арипипразола, содержащая арипипразол или его соль и сополимер лактида и гликолида, где

после растворения в растворителе B микросфера демонстрирует сферическую сетчатую каркасную структуру с ретикулярными порами, распределенными в сфере, и арипипразол или его соль заполняют поры;

средний размер частиц микросферы составляет менее 20 мкм, и содержание арипипразола или его соли составляет 65-80% от общего веса микросферы;

характеристическая вязкость сополимера лактида и гликолида составляет 0,2-0,55 дл/г, коэффициент распределения сополимера лактида и гликолида составляет 1,0-3,0, средневесовая молекулярная масса сополимера лактида и гликолида составляет 15000-60000, и молярное отношение лактида к гликолиду в сополимере лактида и гликолида составляет от 50:50 до 75:25.

2. Микросфера по п.1, где растворитель B представляет собой любой растворитель, способный растворять арипипразол или его соль, предпочтительно 10% уксусную кислоту, или 20% уксусную кислоту, или 10% этилацетат;

предпочтительно средний размер частиц микросферы составляет 10-13 мкм.

3. Микросфера по п.1 или п. 2, где содержание арипипразола или его соли составляет 70-75% и более предпочтительно 71% от общего веса микросферы;

предпочтительно содержание сополимера лактида и гликолида составляет 20-35%, более предпочтительно 25-30% и наиболее предпочтительно 29% от общего веса микросферы.

4. Микросфера по любому из п.п.1-3, где характеристическая вязкость сополимера лактида и гликолида составляет 0,2-0,35 дл/г;

предпочтительно коэффициент распределения сополимера лактида и гликолида составляет 1,0-2,0;

предпочтительно средневесовая молекулярная масса сополимера лактида и гликолида составляет 20000-40000;

предпочтительно молярное отношение лактида к гликолиду в сополимере лактида и гликолида составляет 50:50.

5. Способ получения микросферы с пролонгированным высвобождением арипипразола по любому из п.п.1-4, предусматривающий следующие стадии, на которых:

1) арипипразол или его соль смешивают с сополимером лактида и гликолида, добавляют органический растворитель A, нагревают до определенной температуры и встряхивают для растворения;

2) в условиях контролируемого испарения органического растворителя A раствор, полученный на стадии 1), смешивают с раствором PVA, регулируют значение pH и затем перемешивают при определенной контролируемой температуре с получением эмульсии;

3) эмульсию, полученную на стадии 2), подвергают отверждению посредством процесса выпаривания растворителя в течение определенного периода времени, стабилизируют в форме сфер, и данные сферы собирают посредством центрифугирования и лиофилизируют с получением микросфер, у которых средний размер частиц составляет менее 20 мкм.

6. Способ по п.5, где

на стадии 1) отношение общего веса арипипразола или его соли и сополимера лактида и гликолида к весу арипипразола или его соли, сополимера лактида и гликолида и органического растворителя A составляет 9-25% (вес/объем);

предпочтительно на стадии 1) весовое отношение органического растворителя A к арипипразолу или его соли составляет от 4:1 до 10:1 и более предпочтительно 8:1;

предпочтительно на стадии 1) весовое отношение арипипразола или его соли к сополимеру лактида и гликолида составляет 5:2;

предпочтительно на стадии 1) растворитель A представляет собой дихлорметан;

предпочтительно на стадии 1) характеристическая вязкость сополимера лактида и гликолида составляет 0,2-0,55 дл/г и более предпочтительно 0,2-0,35 дл/г;

предпочтительно на стадии 1) коэффициент распределения сополимера лактида и гликолида составляет 1,0-3,0 и более предпочтительно 1,0-2,0;

предпочтительно на стадии 1) средневесовая молекулярная масса сополимера лактида и гликолида составляет 15000-60000 и более предпочтительно 20000-40000;

предпочтительно на стадии 1) молярное отношение лактида к гликолиду в сополимере лактида и гликолида составляет от 50:50 до 75:25 и более предпочтительно 50:50;

предпочтительно на стадии 1) температура составляет 40-65°C, и более предпочтительно температура составляет 55°C;

предпочтительно на стадии 1) встряхивание проводят в условиях нагревания до 40-65°C.

7. Способ по п. 5 или п.6, где

на стадии 2) концентрация раствора PVA составляет 0,1-1% (вес/объем), более предпочтительно 0,5-1% (вес/объем) и наиболее предпочтительно 1% (вес/объем);

предпочтительно на стадии 2) отношение объема (л) раствора PVA к весу (г) арипипразола или его соли составляет от 0,5 до 1,5:1 и более предпочтительно 1,24:1;

предпочтительно на стадии 2) объемное отношение органического растворителя A, добавленного на стадии 1), к PVA составляет от 1:40 до 1:250;

предпочтительно на стадии 2) значение pH составляет 9-14; более предпочтительно значение pH составляет 10;

предпочтительно на стадии 2) определенную температуру контролируют так, чтобы температура составляла ниже 15°C в первый час стадии 2), после чего температуру поддерживают или повышают до 15-30°C в течение приблизительно 2 часов; и более предпочтительно температуру контролируют так, чтобы она составляла 12°C в первый час стадии 2);

предпочтительно на стадии 2) скорость перемешивания составляет 3000 об/мин.

8. Способ по любому из п.п.5-7, где на стадии 3) отверждение проводят в течение 3 часов;

предпочтительно на стадии 3) средний размер частиц микросфер составляет 10-13 мкм.

9. Суспензия, содержащая микросферу по любому из п.п.1-4 или микросферу, полученную с помощью способа по любому из п.п.5-8, фармацевтически приемлемый носитель и воду для инъекций.

10. Суспензия по п.9, где фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, состоящей из суспендирующего средства, средства для регулирования pH, средства для регулирования изотоничности, поверхностно-активного вещества, воды и физиологического раствора;

при этом суспендирующее средство выбрано из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы натрия, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, альгината натрия и глицерина;

при этом средство для регулирования изотоничности выбрано из группы, состоящей из хлорида натрия, глюкозы, маннита и сорбита;

при этом поверхностно-активное вещество представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из серии полисорбатов и серии полоксамеров.