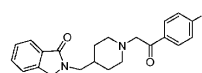


(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201791226** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки  
**2017.09.29**(22) Дата подачи заявки  
**2015.11.30**(51) Int. Cl. **C07D 401/06** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)(54) **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ 2-((1-(2-(4-ФТОРФЕНИЛ)-2-ОКСОЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)МЕТИЛ)ИЗОИНДОЛИН-1-ОН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ**(31) **62/086,691; 62/248,071**(32) **2014.12.02; 2015.10.29**(33) **US**(86) **PCT/US2015/062985**(87) **WO 2016/089766 2016.06.09**(71) Заявитель:  
**МИНЕРВА НЬЮРОСАЙЕНСИЗ,  
ИНК. (US)**(72) Изобретатель:  
**Латрингер Реми (US), Окуяма  
Масахиро (JP), Ноэль Надин, Вернер  
Сандра (FR)**(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**(57) Раскрытие предоставляет новую полиморфную модификацию соединения (I): 2-((1-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)метил)изоиндолин-1-она моногидрохлорида дигидрат, т.е. форму (A) соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие форму (A) соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O, и родственные способы лечения.**201791226****A1****A1****201791226**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-542814ЕА/061

КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ 2-((1-(2-(4-ФТОРФЕНИЛ)-2-ОКСОЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)МЕТИЛ)ИЗОИНДОЛИН-1-ОН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США с серийным № 62/086691, поданной 2 декабря 2014, и предварительной заявки на патент США с серийным № 62/248071, поданной 29 октября 2015, каждая из которых включена в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение в некоторых вариантах осуществления относится к композициям и способам для лечения шизофрении у пациента.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Шизофрения представляет собой сложное, нестандартное и гетерогенное психическое расстройство, затрагивающее до 0,7% мирового населения по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2006). У пациентов, страдающих шизофренией, наблюдается ряд симптомов, включая: позитивные симптомы, такие как бред, галлюцинации, расстройства мышления и тревожное возбуждение; негативные симптомы, такие как перепады настроения и неспособность получать удовольствие в повседневной жизни; когнитивные симптомы, такие как сниженная способность воспринимать информацию и принимать решения, трудности с концентрацией внимания и сниженная функция кратковременной памяти; и расстройства сна.

[0004] Этиология шизофрении полностью не установлена. Основной поясняющей гипотезой патофизиологии шизофрении является дофаминовая (DA) гипотеза, которая предполагает, что гиперактивность передачи DA отвечает за выраженные симптомы нарушения. Данная гипотеза основана на том наблюдении, что лекарственные средства, эффективные при лечении шизофрении, имеют общий признак блокирования рецепторов DA D2. Тем не менее, данные так называемые типичные антипсихотические средства

связаны с очень высокой частотой возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС). Кроме того, полагают, что негативные симптомы и когнитивные нарушения относительно нечувствительны к типичным антипсихотическим средствам.

[0005] В настоящее время наиболее одобренные для применения методы лечения шизофрении в основном показывают эффективность при лечении позитивных симптомов. По оценкам, 4,2 миллиона человек страдали от шизофрении в 2012 году в Соединенных Штатах и пяти основных рынках Европейского Союза. Среди них, по оценкам, 48% испытывали в основном негативные симптомы и 80% страдали от когнитивных нарушений. Кроме того, приблизительно 50% пациентов с шизофренией испытывают расстройства сна, которые могут дополнительно привести к обострению как позитивных, так и негативных симптомов.

[0006] Введение так называемых атипичных антипсихотических средств в последнее десятилетие представляло собой значительный прогресс в лечении шизофрении. Хотя данные атипичные антипсихотические средства широко различаются по химической структуре и рецептор-связывающим профилям, они имеют характеристику сильного антагонизма серотониновых (5-гидрокситриптамина) рецепторов 2-го типа (5-HT<sub>2A</sub>). Полагают, что высокое соотношение аффинности 5-HT<sub>2A</sub>:D<sub>2</sub> уменьшает по существу склонность к индуцированию ЭПС по сравнению с типичными антипсихотическими средствами.

[0007] Однако, многие пациенты по-прежнему не соблюдают лечение, несмотря на преимущества переносимости атипичных антипсихотических средств. Хотя риск ЭПС очевидно ниже с атипичными антипсихотическими средствами, высокие дозы, необходимые для некоторых атипичных антипсихотических средств, вероятно, приведут к увеличению частоты возникновения ЭПС и потребуют сопутствующих лекарственных средств, таких как лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона.

[0008] В дополнение к ЭПС антипсихотические средства вызывают широкий спектр побочных эффектов, включая седативный эффект, антихолинергические эффекты, повышение уровня пролактина, ортостатическую гипотензию, увеличение веса,

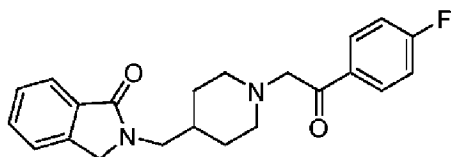
измененный метаболизм глюкозы и удлинение комплекса QT. Данные побочные эффекты могут повлиять на соблюдение пациентами их схемы лечения. Следует отметить, что несоблюдение схемы лечения является основной причиной рецидива заболевания.

[0009] Хотя атипичные антипсихотические средства обладают преимуществами по сравнению с типичными антипсихотическими средствами с точки зрения смягчения симптомов и профиля побочных эффектов, данные различия обычно незначительны. Некоторое количество пациентов все еще остается невосприимчивым ко всем в настоящее время доступным антипсихотическим средствам. Продолжают искать новые агенты для решения данных проблем.

[0010] Раскрытие предоставляет композиции, способы и наборы для решения данной назревшей и неудовлетворенной потребности в лечении шизофрении, которые являются эффективными для всех объектов, особенно для тех, у которых не наблюдалось эффективного лечения с помощью в настоящее время доступных методов лечения. Композиции, способы и наборы раскрытия приводят к соблюдению пациентом режима и схемы лечения.

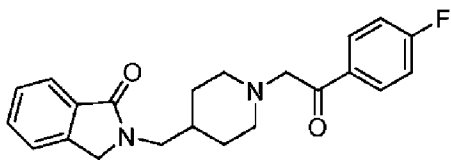
#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Раскрытие обеспечивает новую полиморфную модификацию Соединения (I)



(также известную как MIN-101, CYR-101 и MT-210), которая показала эффективность на животных моделях психоза (см. также патент США № 7166617, содержание которого включено в настоящее описание в полном объеме). Соединение (I) представляет собой антипсихотическое средство, принадлежащее к новому химическому классу циклических амидопроизводных. Химическое название представляет собой 2-((1-(2-(4-Фторфенил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)метил)изоиндолин-1-она моногидрохлорида дигидрат.

[0012] Используемая в настоящем описании новая полиморфная модификация Соединения (I):



2-((1-(2-(4-Фторфенил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)метил)изоиндолин-1-она моногидрохлорида дигидрат, также называется как Форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

[0013] В одном варианте осуществления Форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O характеризуется XRPD.

[0014] В одном варианте осуществления Форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O характеризуется ИК.

[0015] В одном варианте осуществления Форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O характеризуется <sup>1</sup>H ЯМР.

[0016] В одном варианте осуществления Форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O характеризуется <sup>13</sup>C ЯМР.

[0017] Раскрытие предоставляет способ получения Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

[0018] Раскрытие предоставляет фармацевтические композиции, содержащие Форму (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

[0019] Раскрытие предоставляет способ лечения психоневрологического заболевания или нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O или его фармацевтической композиции объекту, нуждающемуся в таком лечении.

[0020] Раскрытие предоставляет способ лечения шизофрении, включающий введение терапевтически эффективного количества Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O или его фармацевтической композиции объекту, нуждающемуся в таком лечении.

[0021] Раскрытие относится к применению фармацевтического состава изобретения в производстве лекарственного средства для лечения шизофрении.

[0022] Раскрытие предоставляет набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащей Форму (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O и инструкции по применению.

[0023] Если не указано иначе, все технические и научные

термины, используемые в настоящем описании, имеют то же самое значение, как обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. В описании формы единственного числа также включают множественное число, если из контекста явно не следует иное. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем изобретении, могут быть использованы в практике или при исследовании раскрытия, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем описании, включены посредством ссылки. Ссылки, процитированные в настоящем описании, не устанавливают уровень техники заявленного изобретения. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

[0024] Другие характерные особенности и преимущества раскрытия будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0025] Вышеприведенная сущность изобретения, также как последующее подробное описание изобретения, будет лучше понято при прочтении совместно с прилагаемыми чертежами.

[0026] На Фигуре 1 представлен график, иллюстрирующий профили концентрация в плазме - время MIN-101.

[0027] На Фигуре 2 представлен график, иллюстрирующий профили концентрация в плазме - время BFB-520.

[0028] На Фигуре 3 представлен график, иллюстрирующий профили концентрация в плазме - время BFB-999.

[0029] На Фигуре 4 представлен график, иллюстрирующий концентрации в плазме MIN 101, BFB-520 и BFB-999 по периодам.

[0030] На Фигуре 5 представлена серия графиков, иллюстрирующих изменения интервала QTcF с помощью концентраций BFB-520, BFB-999 и CYR-101.

[0031] На Фигуре 6 представлена диаграмма, иллюстрирующая схему мониторинга сна с использованием PSG и V-Watch.

[0032] На Фигуре 7 представлена диаграмма, иллюстрирующая Часть 1 дизайна исследования.

[0033] На Фигуре 8 представлена диаграмма, иллюстрирующая Часть 2 дизайна исследования.

[0034] На Фигуре 9 представлена диаграмма, иллюстрирующая схему периода исследования.

[0035] На Фигуре 10 представлена диаграмма, иллюстрирующая глобальный дизайн исследования для фазы IIB у пациентов с шизофренией.

[0036] На Фигуре 11 представлена порошковая рентгеновская дифракция Формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

[0037] На Фигуре 12 представлен ИК-спектр Формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

[0038] На Фигуре 13 представлен спектр <sup>1</sup>H-ЯМР Формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

[0039] На Фигуре 14 представлен спектр <sup>13</sup>C-ЯМР Формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

[0040] На Фигуре 15 представлено сравнение ИК-спектров серии C001 и V039SS (вторичный эталон от MTPC).

[0041] На Фигуре 16 представлен спектр <sup>1</sup>H-ЯМР серии C001 (от PCAS).

[0042] На Фигуре 17 представлен спектр <sup>13</sup>C-ЯМР серии C001 (от PCAS).

[0043] На Фигуре 18 представлен масс-спектр Формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O с помощью MALDI-TOF (от MTPC).

[0044] На Фигуре 19 представлен масс-спектр Формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O с помощью ионизации электрораспылением серии C001 (от PCAS).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0045] Раскрытие предоставляет композиции, способы и наборы для лечения психоневрологического заболевания или состояния. Предпочтительно психоневрологическое заболевание или состояние представляет собой шизофрению. Композиции и наборы раскрытия включают фармацевтические композиции. Композиции раскрытия содержат стабильную полиморфную модификацию Соединения

(I)·HCl·2H<sub>2</sub>O, которая представляет собой предпочтительно Форму (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

Форма (А) Соединения (I)

[0046] Раскрытие относится, по меньшей мере, отчасти к стабильной полиморфной модификации Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

[0047] В одном варианте осуществления полиморфная модификация Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O представляет собой Форму (А).

[0048] В одном варианте осуществления Форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, похожую по существу на представленную на Фигуре 11.

[0049] В одном варианте осуществления Форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6 и 14,3°2θ с использованием излучения Cu Kα.

[0050] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3 и 14,7°2θ с использованием излучения Cu Kα.

[0051] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3 и 27,5°2θ с использованием излучения Cu Kα.

[0052] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3, 14,7 и 27,5°2θ с использованием излучения Cu Kα.

[0053] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3, 14,7, 18,6 и 27,5°2θ с использованием излучения Cu Kα.

[0054] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3, 14,7, 14,9, 18,6, 27,5 и 30,1°2θ с использованием излучения Cu Kα.

[0055] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 11,2, 14,3, 14,7, 14,9, 18,6, 22,0, 25,9, 27,5 и 30,1°2θ с использованием излучения Cu Kα.

[0056] В одном варианте осуществления Форма (А) Соединения



(I)·HCl·2H<sub>2</sub>O имеет ИК-спектр поглощения, похожий по существу на представленный на Фигуре 12.

[0057] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основным волновым числом поглощения при 2916 см<sup>-1</sup>.

[0058] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основным волновым числом поглощения при 1684 см<sup>-1</sup>.

[0059] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основным волновым числом поглощения при 1665 см<sup>-1</sup>.

[0060] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основным волновым числом поглощения при 1594 см<sup>-1</sup>.

[0061] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основным волновым числом поглощения при 1235 см<sup>-1</sup>.

[0062] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основными волновыми числами поглощения при 1684 и 1665 см<sup>-1</sup>.

[0063] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основными волновыми числами поглощения при 2916, 1684 и 1665 см<sup>-1</sup>.

[0064] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основными волновыми числами поглощения при 2916, 1684 и 1665 см<sup>-1</sup>.

[0065] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основными волновыми числами поглощения при 2916, 1594 и 1235 см<sup>-1</sup>.

[0066] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основными волновыми числами поглощения при 2916, 1684, 1665 и 1235 см<sup>-1</sup>.

[0067] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет ИК-спектр поглощения с основными волновыми числами поглощения при 2916, 1684, 1665, 1594 и 1235 см<sup>-1</sup>.

[0068] В одном варианте осуществления Форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O имеет спектр <sup>1</sup>H-ЯМР, похожий по существу на представленный на Фигуре 13.

[0069] В одном варианте осуществления Форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O имеет спектр <sup>13</sup>C-ЯМР, похожий по существу на представленный на Фигуре 14.

[0070] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики спектра <sup>13</sup>C-ЯМР при 164,7, 166,7, 167,6 и 190,1 δ в d<sub>6</sub>-диметилсульфоксиде.

[0071] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики спектра <sup>13</sup>C-ЯМР при 60,6, 164,7, 166,7, 167,6 и 190,1 δ в d<sub>6</sub>-диметилсульфоксиде.

[0072] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики спектра <sup>13</sup>C-ЯМР при 50,2, 60,6, 164,7, 166,7, 167,6 и 190,1 δ в d<sub>6</sub>-диметилсульфоксиде.

[0073] В одном варианте осуществления Форма (А) имеет пики спектра <sup>13</sup>C-ЯМР при 46,5, 50,2, 60,6, 164,7, 166,7, 167,6 и 190,1 δ в d<sub>6</sub>-диметилсульфоксиде.

[0074] Применение также относится, по меньшей мере, отчасти к способу получения полиморфной модификации Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

[0075] В одном варианте осуществления раскрытие относится к способу получения Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

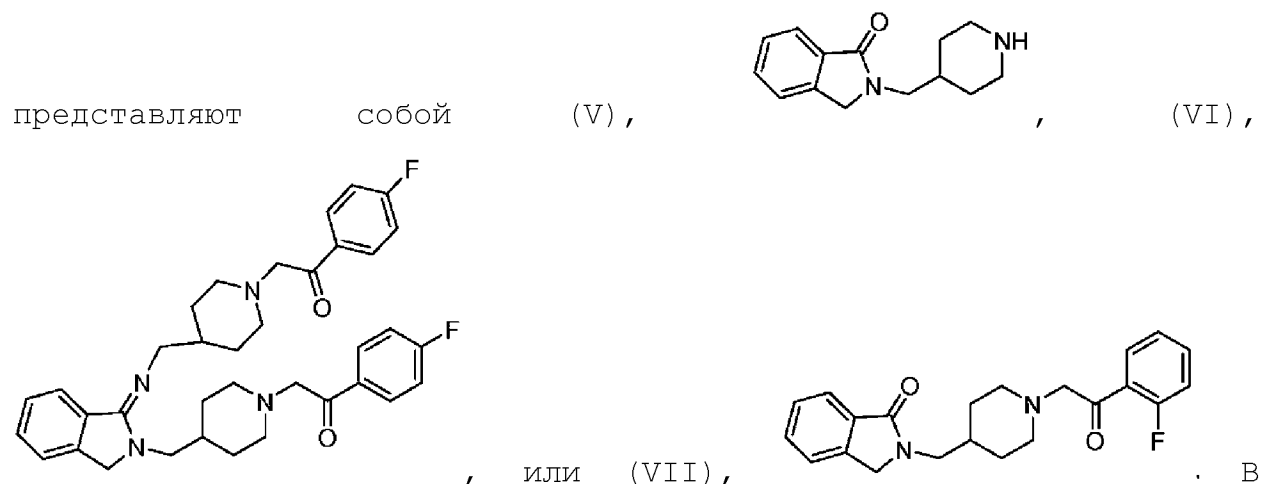
[0076] В одном варианте осуществления Форму (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O получают с помощью способа, включающего: (1) взаимодействие свободного основания Соединения (I) с хлористоводородной кислотой в ацетоне; и

(2) нагревание неочищенного Соединения (I) в ацетоне и воде с последующим охлаждением, фильтрованием и высушиванием при пониженном давлении.

[0077] Раскрытие также относится, по меньшей мере, отчасти к способу получения формы полиморфной модификации Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O высокой чистоты. В одном варианте осуществления форма полиморфной модификации Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O высокой чистоты

представляет собой Форму (А). В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 90%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 92%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 94%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 95%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 96%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 97%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 98%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 99%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 99,5%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 99,6%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 99,7%. В одном варианте осуществления Форма (А) имеет чистоту, по меньшей мере, 99,8%.

[0078] Раскрытие также относится, по меньшей мере, отчасти к способу получения формы полиморфной модификации Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O с минимальным количеством примесей. В одном варианте осуществления форма полиморфной модификации Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O с минимальным количеством примесей представляет собой Форму (А). В одном варианте осуществления форма полиморфной модификации Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O с минимальным количеством примесей представляет собой Форму (А), в которой примеси



одном варианте осуществления Форма (А) содержит менее 3% объединенных примесей (V), (VI) и (VII). В одном варианте

осуществления Форма (A) содержит менее 2,5% объединенных примесей (V), (VI) и (VII). В одном варианте осуществления Форма (A) содержит менее 2% объединенных примесей (V), (VI) и (VII). В одном варианте осуществления Форма (A) содержит менее 1,5% объединенных примесей (V), (VI) и (VII). В одном варианте осуществления Форма (A) содержит менее 1% объединенных примесей (V), (VI) и (VII). В одном варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,5% объединенных примесей (V), (VI) и (VII).

[0079] В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,5% примесей (V). В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,2% примесей (V). В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,1% примесей (V).

[0080] В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 1% примесей (VI). В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,5% примесей (VI). В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,2% примесей (VI). В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,1% примесей (VI).

[0081] В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 1% примесей (VII). В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,5% примесей (VII). В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,2% примесей (VII). В другом варианте осуществления Форма (A) содержит менее 0,1% примесей (VII).

[0082] Раскрытие также относится к фармацевтическим композициям, содержащим полиморфную модификацию Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, эксципиентов или носителей. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат Форму (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, эксципиентов или носителей.

[0083] Раскрытие также относится к способу лечения психоневрологического заболевания или нарушения, включающему введение терапевтически эффективного количества полиморфной модификации Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O или его фармацевтической

композиции объекту, нуждающемуся в таком лечении.

[0084] В одном варианте осуществления раскрытие также относится к способу лечения психоневрологического заболевания или нарушения, включающему введение терапевтически эффективного количества Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O или его фармацевтической композиции объекту, нуждающемуся в таком лечении.

[0085] В одном варианте осуществления психоневрологическое заболевание представляет собой шизофрению.

[0086] Термин «полиморфная модификация» является синонимом «кристаллической полиморфной модификации», «кристаллу полиморфной модификации», «кристаллической форме» и «полиморфной форме». Каждый термин относится к кристаллической структуре, в которой Соединение (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O кристаллизуется в определенные расположения упаковки кристаллов, то есть Форму (А), которая имеет такой же элементный состав как Соединение (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

[0087] Различие в физических свойствах, проявляемых полиморфными модификациями, влияют на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, сжимаемость и плотность (важные при производстве состава и продукта) и скорости растворения (важный фактор в определении биодоступности). Различия в стабильности также могут возникать в результате изменений в химической реакционной способности (например, дифференциальное окисление, такое что лекарственная форма обесцвечивается намного быстрее, когда она состоит из одной полиморфной модификации, чем когда она состоит из другой полиморфной или аморфной формы) или механических свойств (например, таблетки крошатся при хранении, поскольку кинетически предпочтительная полиморфная или аморфная форма преобразуется в термодинамически более стабильную полиморфную или аморфную форму) или и того и другого (например, таблетки одной полиморфной или аморфной формы являются более подверженными разрушению в условиях высокой влажности). Кроме того, физические свойства кристалла могут иметь важное значение при обработке, например, полиморфная или аморфная форма может более легко

образовывать сольваты, или может быть труднее осуществлять фильтрацию и промывание для удаления примесей (например, форма и распределение по размеру частиц могут отличаться у полиморфной и аморфной формы).

[0088] Полиморфная модификация молекулы может быть получена с помощью ряда способов, как известно в данной области техники. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, перекристаллизацию из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизацию из растворителя, десольватацию, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузию пара и сублимацию.

[0089] Методики, характеризующие полиморфные модификации включают, но не ограничиваются ими, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), порошковую рентгеновскую дифракцию (XRPD), монокристаллическую рентгеновскую дифракцию, колебательную спектроскопию (например, ИК и рамановскую спектроскопию), ТГА, ДТА, ДСП, ЯМР твердого тела, высокотемпературную оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (СЭМ), электронную кристаллографию и количественный анализ, анализ размера частиц (PSA), анализ площади поверхности, исследования растворимости и исследования растворения.

[0090] Используемый в настоящем описании термин «аморфная форма» относится к некристаллической твердой форме вещества.

[0091] Как используется в настоящем описании, соединение является «стабильным», где не наблюдаются значительные количества продуктов разложения при постоянных условиях влажности (например, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% и 95% относительной влажности, воздействии света и температур (например, выше чем 0°C, например, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C и 70°C) в течение определенного периода (например, одна неделя, две недели, три недели и четыре недели). Полагают, что соединение не является стабильным при определенном условии, когда появляются примеси разложения или процент площади (например, AUC, как охарактеризовано с помощью ВЭЖХ) существующих примесей начинает

расти. Величина роста разложения как функции времени играет важную роль в определении стабильности соединения.

[0092] Используемый в настоящем описании термин «смешивание» означает объединение, составление смеси, перемешивание, встряхивание, вращение или колебание. Термин «перемешивание» означает смешивание, встряхивание, колебание или вращение. Термин «колебание» означает смешивание, встряхивание, перемешивание или вращение.

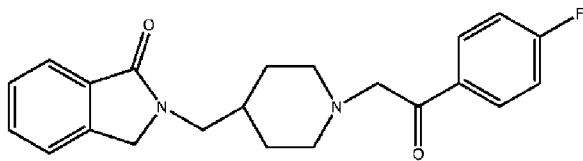
[0093] Если явно не указано иначе, термины «приблизительно» и «примерно» являются синонимами. В одном варианте осуществления «приблизительно» и «примерно» относятся к перечисленному количеству, величине или интервалу  $\pm 20\%$ ,  $\pm 15\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 8\%$ ,  $\pm 6\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1\%$  или  $\pm 0,5\%$ . В другом варианте осуществления «приблизительно» и «примерно» относятся к перечисленному количеству, величине или интервалу  $\pm 10\%$ ,  $\pm 8\%$ ,  $\pm 6\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 4\%$  или  $\pm 2\%$ . В еще одном варианте осуществления «приблизительно» и «примерно» относятся к перечисленному количеству, величине или интервалу  $\pm 5\%$ .

[0094] Когда термины «приблизительно» и «примерно» используются при перечислении пиков XRPD, данные термины относятся к перечисленному пику порошковой рентгеновской дифракции  $\pm 0,5^\circ 2\theta$ ,  $\pm 0,4^\circ 2\theta$ ,  $\pm 0,3^\circ 2\theta$ ,  $\pm 0,2^\circ 2\theta$  или  $\pm 0,1^\circ 2\theta$ . В другом варианте осуществления термины «приблизительно» и «примерно» относятся к перечисленному пику порошковой рентгеновской дифракции  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ . В другом варианте осуществления термины «приблизительно» и «примерно» относятся к перечисленному пику порошковой рентгеновской дифракции  $\pm 0,1^\circ 2\theta$ .

[0095] Когда термины «приблизительно» и «примерно» используются при перечислении температуры или диапазона температур, данные термины относятся к перечисленной температуре или диапазону температур  $\pm 5^\circ\text{C}$ ,  $\pm 2^\circ\text{C}$  или  $\pm 1^\circ\text{C}$ . В другом варианте осуществления термины «приблизительно» и «примерно» относятся к перечисленной температуре или диапазону температур  $\pm 2^\circ\text{C}$ .

#### Соединение (I)

[0096] Раскрытие предоставляет фармацевтические составы Соединения (I):



или его фармацевтически приемлемой соли.

[0097] В одном варианте осуществления составы раскрытия обеспечивают максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\max}$ ) и площадь под кривой (AUC) Соединения (I) и его двух активных метаболитов (BFB-520 и BFB-999) при дозах, связанных с улучшенным терапевтическим ответом и меньшими побочными реакциями (например, удлинение интервалов QT).

[0098] В одном варианте осуществления составы раскрытия увеличивают максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\max}$ ) и площадь под кривой (AUC) BFB-999 и в то же время уменьшают максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\max}$ ) и площадь под кривой (AUC) BFB-520.

[0099] В одном варианте осуществления составы раскрытия обеспечивают максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\max}$ ) Соединения (I) ниже 50 нг/мл, ниже 45 нг/мл, ниже 40 нг/мл, ниже 35 нг/мл, ниже 30 нг/мл, ниже 25 нг/мл, ниже 20 нг/мл, ниже 15 нг/мл или ниже 10 нг/мл. В одном варианте осуществления составы раскрытия обеспечивают значение AUC Соединения (I) ниже 400 ч\*нг/мл, ниже 350 ч\*нг/мл, ниже 300 ч\*нг/мл, ниже 250 ч\*нг/мл, ниже 200 ч\*нг/мл, ниже 150 ч\*нг/мл или ниже 100 ч\*нг/мл.

[00100] В одном варианте осуществления составы раскрытия обеспечивают максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\max}$ ) BFB-520 ниже 5,0 нг/мл, ниже 4,5 нг/мл, ниже 4,0 нг/мл, ниже 3,5 нг/мл, ниже 3,0 нг/мл, ниже 2,5 нг/мл, ниже 2,0 нг/мл, ниже 1,5 нг/мл, или ниже 1,0 нг/мл. В одном варианте осуществления составы раскрытия обеспечивают значение AUC BFB-520 ниже 40 ч\*нг/мл, ниже 35 ч\*нг/мл, ниже 30 ч\*нг/мл, ниже 25 ч\*нг/мл, ниже 20 ч\*нг/мл, ниже 15 ч\*нг/мл или ниже 10 ч\*нг/мл. В одном варианте осуществления BFB-520 связан с удлинением интервалов QT при сверхтерапевтических дозах.



[00101] В одном варианте осуществления, чтобы избежать удлинения интервала QT, максимальная концентрация в плазме ( $C_{\max}$ ) Соединения (I) и BFB-520 не должна превышать 80 нг/мл и 12 нг/мл соответственно. В одном варианте осуществления составы раскрытия обеспечивают  $C_{\max}$  BFB-520 ниже 10 нг/мл, ниже 9,0 нг/мл, ниже 8,0 нг/мл, ниже 7,0 нг/мл, ниже 6,0 нг/мл, ниже 5,0 нг/мл, ниже 4,5 нг/мл, ниже 4,0 нг/мл, ниже 3,5 нг/мл, ниже 3,0 нг/мл, ниже 2,5 нг/мл, ниже 2,0 нг/мл, ниже 1,5 нг/мл или ниже 1,0 нг/мл. В одном варианте осуществления составы раскрытия обеспечивают  $C_{\max}$  BFB-999 ниже 5,0 нг/мл, ниже 4,5 нг/мл, ниже 4,0 нг/мл, ниже 3,5 нг/мл, ниже 3,0 нг/мл, ниже 2,5 нг/мл, ниже 2,0 нг/мл, ниже 1,5 нг/мл или ниже 1,0 нг/мл. В одном варианте осуществления составы раскрытия обеспечивают значение AUC BFB-999 ниже 40 ч\*нг/мл, ниже 35 ч\*нг/мл, ниже 30 ч\*нг/мл, ниже 25 ч\*нг/мл, ниже 20 ч\*нг/мл, ниже 15 ч\*нг/мл или ниже 10 ч\*нг/мл.

[00102] В одном варианте осуществления составы раскрытия содержат приблизительно 1-100 мг Соединения (I), приблизительно 1-75 мг Соединения (I), приблизительно 2-75 мг Соединения (I), приблизительно 5-75 мг Соединения (I), приблизительно 10-75 мг Соединения (I), приблизительно 15-75 мг Соединения (I), приблизительно 15-70 мг Соединения (I), приблизительно 15-65 мг Соединения (I). В одном варианте осуществления составы раскрытия содержат приблизительно 16 мг Соединения (I), приблизительно 32 мг Соединения (I), приблизительно 40 мг Соединения (I) или приблизительно 64 мг Соединения (I).

[00103] В одном варианте осуществления составы раскрытия являются пригодными для длительного применения (например, одна неделя, две недели, три недели, четыре недели, два месяца, четыре месяца, шесть месяцев, восемь месяцев, десять месяцев, один год, два года, три года, четыре года и пять лет).

[00104] В одном варианте осуществления составы раскрытия вводят один раз в день.

[00105] В одном варианте осуществления составы раскрытия вводят пациенту натощак. В одном варианте осуществления составы раскрытия вводят пациенту, по меньшей мере, через 4 часа после

того, как пациент принял пищу, по меньшей мере, через 6 часов после того, как пациент принял пищу, по меньшей мере, через 8 часов после того, как пациент принял пищу, по меньшей мере, через 10 часов после того, как пациент принял пищу, по меньшей мере, через 12 часов после того, как пациент принял пищу. В одном варианте осуществления составы раскрытия вводят пациенту после приема пищи. В одном варианте осуществления составы раскрытия вводят пациенту через 4 часа после того, как пациент принял пищу, через 3 часа после того, как пациент принял пищу, через 2 часа после того, как пациент принял пищу, через 1 час после того, как пациент принял пищу, или через 0,5 часа после того, как пациент принял пищу.

[00106] Под «пищей» подразумевают любое количество еды, которое включает любые источники углеводов, белков, аминокислот и т.д.

[00107] В одном варианте осуществления составы раскрытия являются пригодными для перорального введения, внутривенного введения, внутримышечного введения или подкожного введения. В одном варианте осуществления составы раскрытия являются пригодными для перорального введения. В одном варианте осуществления составы раскрытия находятся в форме таблетки или капсулы.

[00108] В одном варианте осуществления состав таблетки содержит Соединение (I), модификатор высвобождения, наполнитель, глидант и скользящее вещество. В одном варианте осуществления модификатор высвобождения представляет собой гипромеллозу (например, гипромеллозу K100LV CR, гипромеллозу K4M CR, гипромеллозу E50 или их комбинацию). В одном варианте осуществления наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, лактозу или их комбинацию. В одном варианте осуществления глидант представляет собой диоксид кремния коллоидный безводный. В одном варианте осуществления скользящее вещество представляет собой стеарат магния, Kolliwax HCO, стеарилфумарат натрия или их комбинацию.

[00109] В дополнительном варианте осуществления состав таблетки может дополнительно содержать связующее вещество, такое

как гидроксипропилцеллюлоза. В дополнительном варианте осуществления состав таблетки может дополнительно содержать разрыхлитель, такой как кросповидон. В дополнительном варианте осуществления состав таблетки может дополнительно содержать антиадгезив, такой как тальк. В дополнительном варианте осуществления состав таблетки может дополнительно содержать регулятор pH, такой как органическая или неорганическая кислота или органическое или неорганическое основание. В дополнительном варианте осуществления состав таблетки может дополнительно содержать подсластитель, такой сахар (например, маннит).

[00110] В одном варианте осуществления профиль высвобождения состава таблетки контролируют путем изменения количества модификатора высвобождения в составе. В одном варианте осуществления скорость высвобождения Соединения (I) из состава таблетки снижается за счет увеличения количества модификатора высвобождения.

[00111] В одном варианте осуществления составы раскрытия находятся в форме немедленного высвобождения. В одном варианте осуществления составы раскрытия находятся в форме модифицированного высвобождения. В одном варианте осуществления составы с модифицированным высвобождением находятся в форме медленного (скорость высвобождения от 16 до 24 часов), среднего (скорость высвобождения от 10 до 12 часов) или быстрого (скорость высвобождения от 5 до 7 часов) высвобождения.

[00112] В одном варианте осуществления составы раскрытия находятся в форме с контролируемым высвобождением.

[00113] В одном варианте осуществления составы раскрытия находятся в форме с замедленным высвобождением (например, высвобождение происходит в течение, по меньшей мере, 4 часов, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 18 часов или 24 часов). В одном варианте осуществления составы раскрытия находятся в форме медленной формы с замедленным высвобождением.

[00114] Раскрытие также относится к способам лечения психоневрологических заболеваний и нарушений, в частности, шизофрении, включающим введение терапевтически эффективного количества состава изобретения пациенту, нуждающемуся в таком

лечении.

[00115] В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения или смягчения, по меньшей мере, одного симптома психоневрологических заболеваний и нарушений, в частности, шизофрении, включающий введение терапевтически эффективного количества состава изобретения объекту, нуждающемуся в таком лечении.

[00116] В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения или смягчения, по меньшей мере, одного симптома шизофрении, включающий введение терапевтически эффективного количества состава изобретения объекту, нуждающемуся в таком лечении.

[00117] В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения или смягчения, по меньшей мере, одного симптома шизофрении, включающий введение состава изобретения объекту, нуждающемуся в таком лечении, в котором количество Соединения (I) находится в диапазоне приблизительно 1-100 мг, приблизительно 1-75 мг, приблизительно 2-75 мг, приблизительно 5-75 мг, приблизительно 10-75 мг, приблизительно 15-75 мг, приблизительно 15-70 мг или приблизительно 15-65 мг.

[00118] В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения или смягчения, по меньшей мере, одного симптома шизофрении, включающий введение состава изобретения объекту, нуждающемуся в таком лечении, в котором количество Соединения (I) составляет приблизительно 16 мг, приблизительно 32 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 64 мг.

[00119] В одном варианте осуществления составы раскрытия вводят для лечения или смягчения, по меньшей мере, одного симптома шизофрении, связанного с негативными и/или позитивными симптомами шизофрении, когнитивной функцией, архитектурой и непрерывностью сна и социальным функционированием.

[00120] В другом варианте осуществления составы раскрытия вводят для улучшения симптомов депрессии.

[00121] В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения или смягчения, по меньшей мере, одного состояния или нарушения, связанного с депрессией, включающий введение состава

изобретения пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

[00122] В другом варианте осуществления предоставляют способ улучшения сна, такой как архитектура и непрерывность сна, включающий введение состава изобретения пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

[00123] В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения или смягчения, по меньшей мере, одного аспекта расстройства сна у пациента, страдающего психоневрологическими заболеваниями и нарушениями, в частности шизофренией, включающий введение состава изобретения объекту. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один аспект расстройства сна имеет лечение. В другом варианте осуществления, по меньшей мере, один аспект расстройства сна улучшается. В одном аспекте, нарушение, по меньшей мере, одного аспекта сна связано с шизофренией.

[00124] Различные аспекты сна могут быть подвергнуты лечению, включая, но не ограничиваясь ими, латентный период засыпания, латентный период постоянного сна, распределение медленноволнового сна во время периода сна или одного или более сегментов времени периода сна, общую непрерывность сна и архитектуру сна.

[00125] Когнитивное нарушение представляет собой сниженную способность думать, концентрироваться, формулировать идеи, логически рассуждать и запоминать. В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения или смягчения когнитивного нарушения или улучшения когнитивных функций, включающий введение состава изобретения пациенту, нуждающемуся в таком лечении. В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения шизофрении, не вызывая когнитивного нарушения.

[00126] В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения шизофрении и восстановления, усиления и улучшения когнитивных функций у пациента после прекращения лечения другим активным фармацевтическим ингредиентом, например, антидепрессивным средством.

[00127] В одном варианте осуществления предоставляют способ лечения шизофрении в сочетании с активным фармацевтическим

ингредиентом для когнитивного нарушения (например, антидепрессивным средством для когнитивного нарушения) без вызывания или увеличения когнитивного нарушения или для улучшения, усиления или восстановления когнитивных функций у пациента.

[00128] В другом варианте осуществления когнитивное нарушение, наблюдаемое у пациента, страдающего от шизофрении, лечат или смягчают путем введения состава изобретения пациенту. Как будет понятно на основе раскрытия в настоящем описании, изменение параметров сна может улучшить когнитивные функции. Посредством неограничивающего примера улучшение и/или увеличение медленноволнового сна (SWS) улучшает когнитивные функции. В одном аспекте, в общем, улучшаются когнитивные функции. В другом аспекте улучшается один или более аспектов когнитивных функций, включая среди других, улучшение памяти, исполнительные функции, словесную память и плавность речи. В одном варианте осуществления когнитивные функции улучшаются у пациента до уровня, где восстанавливаются нормальные когнитивные функции пациента. В другом варианте осуществления когнитивные функции улучшаются у пациента за пределы уровня нормальных когнитивных функций у пациента, так что уровни когнитивных функций у пациента повышаются.

[00129] В одном варианте осуществления когнитивные функции улучшаются у пациента, страдающего шизофренией.

[00130] Активный ингредиент представляет собой Соединение (I) (также известное как CYR-101 и MT-210). Патент США 7166617, включенный в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки, раскрывает производные циклического амида, включая Соединение (I), 2-{1-[2-(4-Фторфенил)-2-оксоэтил]пиперидин-4-илметил}-2,3-дигидро-изоиндол-1-она моногидрохлорида дигидрат. Было обнаружено, что производные, раскрытые в патенте США 7166617, имеют высокое сродство в отношении сигма лиганд связывающего участка и низкое ингибирование константы  $K_i$  в отношении сигма 1 и/или сигма 2. Было установлено также, что данные соединения имели селективное связывание профилей, полностью отличающихся от профилей общепринятых известных

соединений, и являлись пригодными для лечения заболеваний, которые могут подвергаться терапевтическому и/или профилактическому лечению посредством контроля нервных функций сигма лигандов.

[00131] Составы Соединения (I), как описано в настоящей заявке, являются важной вехой в целях разработки индивидуальных составов психоневрологических терапий на основе оптимальной эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетических профилей. Составы, как описано в настоящей заявке, способны воздействовать на значительные области неудовлетворенной потребности в лечении негативных симптомов, когнитивных нарушений и расстройств сна, одновременно предоставляя весьма благоприятный профиль безопасности.

[00132] Составы раскрытия способны поддерживать уровни Соединения (I) в плазме в течение одного дня, одновременно сокращая уровни BFB-520 и повышая уровни BFB-999, связанные с улучшением сна вследствие средства с 5-HT<sub>2A</sub> и H<sub>1</sub>-гистаминергическими рецепторами. Показано, что составы раскрытия снижают уровни BFB-520, которые связаны с удлинением интервалов QT при сверхтерапевтических дозах.

[00133] Интервал QT представляет продолжительность желудочковой деполяризации и последующей реполяризации и измеряется от начала комплекса QRS до конца зубца T. Задержка в сердечной реполяризации создает электрофизиологические условия, которые способствуют развитию аритмий сердца, наиболее очевидно двунаправленной желудочковой тахикардии (TdP), но также возможны и другие желудочковые тахиаритмии. TdP представляет собой полиморфную желудочковую тахиаритмию, которая появляется на ЭКГ в виде непрерывного изгибания вектора комплекса QRS вокруг изоэлектрического исходного уровня. Особенность TdP определяется в удлинении интервала QT в наджелудочковой экстрасистоле, предшествующей аритмии. TdP может перерасти в фибрилляцию желудочков, что приводит к внезапной смерти. В соответствии с ICH-E14 Клинической оценкой удлинения интервала QT/QTc и проаритмогенной возможности для противоаритмических средств, следует рассматривать прекращение клинического исследования для

пациента, если существует заметное удлинение интервала QT/QTc во время лечения с помощью исследуемого лекарственного средства, особенно если измерение получают из более чем одной ЭКГ.

[00134] Раскрытие предоставляет оптимальный состав, который снижает риск удлинения QT/QTc и достигает один раз в день стратегию дозирования для облегчения соблюдения пациентом режима и схемы лечения.

#### Определения

[00135] В других вариантах осуществления, как изложено более подробно в других частях в настоящем описании, дозировка и режим дозирования для Соединения (I) и/или Формы А Соединения (I) могут быть оптимизированы на основе состояния здоровья и состояния объекта, подлежащего лечению, также как желаемого результата лечения.

[00136] Используемый в настоящем описании термин «рецептор» означает молекулу, с которой один или более видов сигнальных молекул могут специфически взаимодействовать. Например, рецептор 5-HT<sub>1A</sub> является подтипом 5-HT-рецептора, который связывается с нейромедиатором серотонина («5-гидрокситриптамин»).

[00137] Термин «объект» относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как, но не ограничиваясь ими, человек, мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади или приматы.

[00138] Термин «лечение» (и соответствующие термины «лечить» и «излечение») включает паллиативное, восстановительное и превентивное («профилактическое») лечение объекта. Термин «паллиативное лечение» относится к лечению, которое облегчает или снижает действие или степень выраженности состояния у объекта без выздоровления. Термин «превентивное лечение» (и соответствующий термин «профилактическое лечение») относится к лечению, которое предотвращает возникновение состояния у объекта. Термин «восстановительное лечение» («лечебное») относится к лечению, которое останавливает прогрессирование, снижает патологические проявления или полностью устраняет состояние у объекта. Лечение может быть осуществлено с помощью терапевтически эффективного количества соединения, соли или



композиции, которая вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе или у объекта, который ожидается объектом, таким как исследователь, врач, ветеринар или практикующий врач. Следует также понимать, что термин «лечение» включает не только полную ремиссию всех симптомов, которые испытывает объект лечения, но также частичное снятие одного или более имеющихся симптомов, также как предотвращение возникновения симптомов с помощью предупредительного введения соединения формулы I объекту, подверженному или склонному к развитию любого из симптомов, таких как у пациентов с хроническим или рецидивирующим психоневрологическим заболеванием или нарушением.

[00139] Используемый в настоящем описании термин «модифицированное высвобождение» можно понимать как выделение лекарственного средства из таблетки, которая была некоторым образом модифицирована. Обычно это замедляет высвобождение лекарственного средства, так что лекарственное средство не нужно принимать слишком часто и, следовательно, улучшается соблюдение режима терапии. Другое преимущество модифицирования высвобождения заключается в том, что высвобождение лекарственного средства контролируется и наблюдаются меньшие подъемы и спады концентраций в крови, таким образом снижая вероятность пиковых эффектов и повышая вероятность терапевтической эффективности в течение более длительных периодов времени.

[00140] Характер высвобождения лекарственного средства из лекарственных форм с модифицированным высвобождением (MR) преднамеренно изменяется от высвобождения стандартного (немедленного высвобождения) состава дозирования до достижения желаемой терапевтической цели или лучшего соблюдения пациентом режима и схемы лечения. Типы MR лекарственных препаратов могут включать отсроченное высвобождение (например, покрытые энтеросолюбильной оболочкой), замедленное высвобождение (ER) и перорально распадающиеся таблетки (ODT).

[00141] Термин состав с модифицированным высвобождением может быть использован для описания состава, который изменяет сроки и/или скорость высвобождения лекарственного вещества.

Лекарственная форма с модифицированным высвобождением представляет собой состав, в котором характеристики высвобождения лекарственного средства периода действия и/или места выбраны для достижения терапевтических или подходящих целей, не предоставляемых стандартными лекарственными формами, такими как растворы, мази или немедленно растворяющиеся лекарственные формы. Установлены некоторые типы модифицированного высвобождения лекарственных препаратов для перорального введения, включая:

[00142] Состав с замедленным высвобождением относится к составу, который обеспечивает, по меньшей мере, двукратное снижение кратности приема по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением (стандартным). Примеры лекарственных форм с замедленным высвобождением включают контролируемое высвобождение, пролонгированное высвобождение и лекарственные препараты длительного действия.

[00143] Состав с отсроченным высвобождением относится к составу, который высвобождает дискретную часть или части лекарственного средства в данный момент времени, а не сразу после введения. Первоначальная часть может быть высвобождена незамедлительно после введения. Покрытые энтеросолюбильной оболочкой лекарственные формы представляют собой общие продукты с отсроченным высвобождением (например, покрытый энтеросолюбильной оболочкой аспирин и другие продукты НПВС).

[00144] Термин «соединения раскрытия» или «соединение раскрытия» относится к Соединению (I), Форме А Соединения (I) или его фармацевтический приемлемой соли, как описано в настоящей заявке.

[00145] Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемый» по отношению к соединению или композиции относится к форме соединения или композиции, которая может увеличить или повысить растворимость или доступность соединения у объекта с целью обеспечения или повышения биодоступности соединения или композиции.

[00146] Термин «фармацевтически приемлемая соль» предназначен для описания формы соли одной или более композиций

настоящего изобретения, которые представлены для увеличения растворимости соединения, например, в желудочном соке желудочно-кишечного тракта пациента с целью содействия растворению и биодоступности соединений и/или композиций. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот. Подходящие соли включают соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний и солей аммония, среди многочисленных других кислот, хорошо известных в области фармацевтики. Соли натрия и калия являются наиболее предпочтительными в качестве солей нейтрализации композиций, содержащих карбоновые кислоты и свободную кислоту фосфата, охватываемых настоящим раскрытием. Термин «соль» будет означать любую соль в соответствии с использованием соединений, охватываемых настоящим раскрытием. В случае, когда соединения используются при фармацевтических показаниях, включая лечение депрессии, термин «соль» будет означать фармацевтически приемлемую соль в соответствии с использованием соединений в качестве фармацевтических агентов.

[00147] Используемый в настоящем описании термин фармацевтически приемлемые соли относится к солям, которые сохраняют желательную биологическую активность исходного соединения и проявляют минимальное, если оно имеется, нежелательное токсикологическое действие. Неограничивающие примеры таких солей представляют собой (a) кислотнo-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и подобными), и соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновые кислоты, нафталиндисульфоновые кислоты и полигалактуроновая кислота; (b) основнo-аддитивные соли, образованные с катионами поливалентных

металлов, таких как цинк, кальций, висмут, барий, магний, алюминий, медь, кобальт, никель, кадмий, натрий, калий и подобные, или с органическим катионом, образованным из N,N-дибензилэтилендиамин, аммония или этилендиамина; или (с) комбинации (а) и (b); например, соль танната цинка или подобные.

[00148] В одном варианте осуществления композиции содержат основно-аддитивные соли настоящего соединения. Химические основания, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений настоящих соединений, которые являются кислотными по своей природе, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные основные соли с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, таких как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочноземельных металлов (например, кальция и магния), аммоний или водорастворимые аддитивные соли амина, такие как N-метилглуксамин (меглумин) и низший алканоламмоний и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов, среди прочих.

[00149] «Композиция» или «фармацевтически приемлемая композиция» представляет собой состав, содержащий соединение изобретения или его соль, сольват, сложный эфир или конъюгат аминокислоты. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в объемной или в единичной лекарственной форме. Единичная лекарственная форма представляет собой любую из различных форм, включая, например, капсулу, пакет для в/в вливания, таблетку, единичный насос на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава соединения изобретения или его солей) в единичной дозе композиции представляет собой эффективное количество и изменяется в соответствии с рассматриваемым определенным лечением. Специалисту в данной области техники будет понятно, что иногда необходимо сделать стандартные изменения дозировки в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка будет также зависеть от пути введения. Предполагаются разные пути,

включая пероральный, глазной, офтальмологический, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, интраназальный и подобный. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения данного изобретения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. В другом варианте осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые являются необходимыми.

[00150] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы или композиции настоящего изобретения могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, стандартно присутствующие в фармацевтических композициях, установленные для применения в данной области техники. Таким образом, например, композиции могут содержать дополнительные материалы, используемые в физически разработанных различных лекарственных формах композиций настоящего изобретения, такие как красители, ароматизаторы, консерванты, антиоксиданты, замутнители, загустители и стабилизаторы. Однако такие материалы при добавлении не должны чрезмерно вмешиваться в биологические активности компонентов композиций настоящего изобретения. Составы могут быть стерилизованы и при необходимости смешаны со вспомогательными веществами, например, скользящими веществами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими веществами, эмульгаторами, солями для влияния на осмотическое давление, буферами, красителями, ароматизаторами и/или ароматообразующими веществами и подобными, которые негативно не взаимодействуют с олигонуклеотидом(ами) состава.

[00151] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции настоящего изобретения содержат один или более эксципиентов. В некоторых таких вариантах осуществления эксципиенты выбирают из воды, солевых растворов, спирта, полиэтиленгликолей, желатина, лактозы, амилазы, стеарата магния, талька, кремниевой кислоты, вязкого парафина, гидроксиметилцеллюлозы и поливинилпирролидона.

[00152] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию настоящего изобретения получают с использованием известных методик, включая, но не ограничиваясь ими, процессы смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или таблетирования.

[00153] Модификации соединения могут влиять на растворимость, биодоступность и скорость метаболизма активных частиц, таким образом обеспечивая контроль над доставкой активных видов. Кроме того, модификации могут влиять на желаемую активность соединения, в некоторых случаях повышая активность по сравнению с исходным соединением. Это может быть легко оценено с помощью получения производного и исследования его антидепрессантной активности в соответствии со способами, охваченными в настоящем описании, или другими способами, известными специалисту в данной области техники.

[00154] Композиции, охваченные в настоящем описании, могут быть введены перорально. В других вариантах осуществления композиции могут быть введены парентерально с помощью ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Используемый в настоящем описании термин «парентеральный» включает подкожную, чрескожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузионные методики. Как будет очевидно специалисту в данной области техники с учетом вариантов осуществления, охваченных в настоящем описании, способы введения и дозировка активного ингредиента или ингредиентов (например, соединения формулы I) может быть скорректирована больше или меньше в зависимости от выбранного пути введения. Кроме того, будет очевидно, что оптимизация дозировки активного ингредиента для любой выбранной лекарственной формы может быть желательна и может быть достигнута с использованием способов, описанных в настоящей заявке или известных в данной области техники для оценки эффективности антипсихотических соединений.

[00155] Фармацевтические композиции, воплощенные в настоящем описании, могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения носители, которые обычно используют, включают лактозу и кукурузный крахмал. В одном варианте осуществления также добавлены скользящие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы пригодные разбавители включают лактозу и/или высушенный кукурузный крахмал в качестве двух неограничивающих примеров. Когда требуются водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены некоторые подсластители, ароматизаторы или красители.

[00156] В одном варианте осуществления составы настоящего изобретения могут быть введены в сочетании с одним или более другими лекарственными средствами. Такие другие лекарственные средства могут быть введены или совместно введены в формах и дозировках, как известно в данной области техники.

[00157] Термин «совместное введение» или «комбинированная терапия» используется для описания терапии, в которой, по меньшей мере, два соединения используются для лечения шизофрении или другого психоневрологического заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, одновременно. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, два соединения в эффективных количествах используются для лечения шизофрении или другого психоневрологического заболевания или состояния одновременно. В другом варианте осуществления, по меньшей мере, два соединения, комбинация которых содержит эффективное количество, используются для лечения шизофрении или другого психоневрологического заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке, одновременно. В одном варианте осуществления результат лечения, по меньшей мере, двумя соединениями может быть аддитивным из результатов лечения, полученных с использованием каждого соединения отдельно, или непосредственно аддитивным, или

аддитивным, в меньшей степени, чем результаты, полученные с помощью двух соединений отдельно. В одном варианте осуществления результат лечения, по меньшей мере, двумя соединениями может быть синергическим в разной степени. В одном варианте осуществления результат лечения, по меньшей мере, двумя соединениями может быть меньше, чем результаты лечения, полученные с использованием каждого соединения отдельно. В одном аспекте результат лечения композицией, охваченной в настоящем описании, является таким, что для одного соединения результат лечения является меньшим, чем полученный с помощью соединения отдельно, в то время как результаты лечения относительно других соединений в композиции являются приблизительно такими же, как и результаты лечения, полученные отдельно.

[00158] Хотя термин совместное введение включает введение двух активных соединений пациенту одновременно, не следует, что соединения вводят пациенту единовременно, хотя эффективные количества отдельных соединений будут присутствовать у пациента одновременно.

[00159] В одном варианте осуществления соединение, описанное в настоящей заявке, может быть введено совместно с одним или более атипичными антипсихотическими средствами. Примеры атипичных антипсихотических средств включают, но не ограничиваются ими, флуфеназин, рисперидон, оланзапин, клозапин, кветиапин, зипрасидон, арипипразол, сертиндол, зотепин и пероспирон. Примеры антидепрессантов, пригодных в комбинированной терапии, как охвачено в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, венлафаксин, дулоксетин, бупропион.

#### Синтез Соединения (I)

[00160] Стандартные синтетические методы и методики для получения превращений и преобразований органических молекул и функциональных групп, включая применение защитных групп, могут быть получены из соответствующей научной литературы или из стандартных справочников в данной области техники. Хотя они и не ограничиваются ими, любой один или несколько источников, признанные справочниками по органическому синтезу, включают:



Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5<sup>th</sup> ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup>; John Wiley & Sons: New York, 1999.

[00161] Способ получения Соединения (I) описан в патенте США 7166617, полное содержание которого включено в данное описание посредством ссылки.

Фармацевтические композиции Формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O

[00162] Раскрытие также предоставляет фармацевтические композиции, содержащие Форму (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, эксципиентов или носителей.

[00163] «Фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий Форму (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O в форме, пригодной для введения объекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в объемной или в единичной лекарственной форме. Единичная лекарственная форма представляет собой любую из различных форм, включая, например, капсулу, пакет для в/в вливания, таблетку, единичный насос на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O) в единичной дозе композиции представляет собой эффективное количество и изменяется в соответствии с рассматриваемым определенным лечением. Специалисту в данной области техники будет понятно, что иногда необходимо сделать стандартные изменения дозировки в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка будет также зависеть от пути введения. Предполагаются разные пути, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и подобные. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения Формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. В

одном варианте осуществления форму (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые являются необходимыми.

[00164] Используемая в настоящем описании фраза «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения при взаимодействии с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

[00165] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, который является пригодным при изготовлении фармацевтической композиции, который обычно безвреден, нетоксичен и не является нежелательным ни с биологической, ни с какой-либо иной точки зрения, и включает эксципиент, который является приемлемым как в ветеринарии, так и при фармацевтическом использовании. «Фармацевтически приемлемый эксципиент», как используется в описании и в формуле изобретения, включает как один, так и более одного такого рода эксципиентов.

[00166] Фармацевтическая композиция раскрытия составлена, чтобы находиться в соответствии с ее предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты,

такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты и агенты для регулировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, шприцы одноразового применения или флаконы для многократного приема, сделанные из стекла или пластика.

[00167] Используемый в настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического агента для лечения, улучшения или предотвращения установленного заболевания или состояния или для проявления заметного терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект может быть обнаружен с помощью любого способа исследования, известного в данной области техники. Точное эффективное количество для объекта будет зависеть от массы тела, размера и состояния здоровья объекта; характера и степени состояния; и терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены с помощью стандартных исследований, то есть в рамках компетенции и заключения практикующего врача. В одном аспекте заболевание или нарушение, подлежащее лечению, представляет собой психоневрологическое заболевание или нарушение. В другом аспекте заболевание или состояние, подлежащее лечению, представляет собой шизофрению.

[00168] Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть оценено первоначально или в анализах на клеточных культурах, или на животных моделях, как правило, крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животная модель также может быть использована для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Такая информация затем может быть использована для определения подходящих доз и путей введения для человека. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность может быть определена с помощью стандартных фармацевтических методик на клеточных культурах или

на экспериментальных животных, например,  $ED_{50}$  (терапевтически эффективная доза для 50% популяции) и  $LD_{50}$  (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами является терапевтическим индексом, и он может быть выражен как отношение  $LD_{50}/ED_{50}$ . Фармацевтические композиции, которые проявляют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Дозировка может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[00169] Дозировку и введение регулируют для обеспечения достаточных уровней активного ингредиента или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают степень тяжести заболевания, общее состояние здоровья объекта, возраст, вес и пол объекта, режим питания, время и частоту введения, комбинацию(и) лекарственных средств, чувствительность реакции и толерантность/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия могут быть введены через каждые от 3 до 4 дней, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости выведения определенного состава.

[00170] Фармацевтические композиции, содержащие форму (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O, могут быть изготовлены способом, который, как правило, является известным, например, с помощью процессов стандартного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены стандартным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активного ингредиента в препаратах, которые могут быть использованы фармацевтически. Конечно, соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

[00171] Фармацевтические композиции, подходящие для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы

(при растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для незапланированного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический солевой раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатно-солевой буфер (ФСБ). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей в той степени, чтобы ее можно было легко набрать в шприц. Она должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна быть защищена в отношении загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, использованием покрытия, такого как лецитин, поддержанием требуемого размера частиц в случае дисперсии и использованием поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и подобного. Во многих случаях будет предпочтительно включить в композицию изотонические агенты, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Длительное всасывание композиций для инъекций можно достичь включением в композицию агента, который задерживает всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00172] Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены с помощью включения Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O в требуемом количестве в соответствующем растворителе по требованию с одним или комбинацией перечисленных выше ингредиентов с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают с помощью включения формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из

тех, которые перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъектируемых растворов способы получения представляют собой вакуумную сушку и лиофилизацию, которая обеспечивает порошок формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O плюс любой дополнительный желательный ингредиент из его предварительно стерилизованного фильтрованием раствора.

[00173] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. С целью перорального терапевтического введения форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O может быть включена с эксципиентами и использована в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть получены с использованием жидкого носителя для использования в качестве жидкости для полоскания рта, в которых форму (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O в жидком носителе применяют перорально, и полоскают, и выплевывают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связывающие агенты и/или адъювантные материалы могут быть включены в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобное могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединений подобной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Примогель или кукурузный крахмал; скользящее вещество, такое как стеарат магния или Стероты; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вкусовой агент, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[00174] Для введения путем ингаляции форма (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O поставляется в виде аэрозольного распыления из находящегося под давлением контейнера или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода или небулайзер.

[00175] Системное введение также может осуществляться посредством трансмукозального или трансдермального введения. Для

трансмукозального или трансдермального введения в составе используются вещества, способствующие проникновению через соответствующий барьер, через который предстоит проникнуть. Такие обеспечивающие проникновение вещества обычно известны в данной области техники и включают, например, для трансмукозального введения детергенты, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. Трансмукозальное введение может быть осуществлено посредством применения назальных спреев или суппозиториев. Для трансдермального введения форма (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O находится в составе мазей, бальзамов, гелей или кремов, как обычно известно в данной области техники.

[00176] Форма (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O может быть приготовлена с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать соединение от быстрого удаления из организма, например, в виде состава с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полиглицоловая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалисту в данной области техники. Материалы могут также быть получены коммерчески от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомные суспензии (включая липосомы, мишенями для которых являются инфицированные клетки с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также могут быть использованы в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники, например, как описано в патенте США 4522811 (содержание которого включено в данное описание в полном объеме).

[00177] Наиболее предпочтительно составить пероральные или парентеральные композиции в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозирования. Используемая в настоящем описании стандартная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартных

доз для объекта, подлежащего лечению; причем каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация на стандартные лекарственные формы раскрытия обусловлена и непосредственно зависит от характерных особенностей формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O и определенного терапевтического действия, которое нужно достичь.

[00178] При применении в терапевтических целях дозировка фармацевтических композиций, используемых в соответствии с заявкой, варьируется в зависимости от средства, возраста, веса, и клинического состояния реципиента, и опыта и заключений клинического врача или практикующего врача, вводящего терапию, среди других факторов, влияющих на выбранную дозировку. Дозировки могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг в день до приблизительно 5000 мг/кг в день. В одном аспекте дозировки могут находиться в диапазоне от приблизительно 1 мг/кг в день до приблизительно 1000 мг/кг в день. В одном аспекте доза будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 50 г/день; от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 25 г/день; от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 10 г/день; от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3 г/день; или от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1 г/день в единичных, разделенных или непрерывных дозах (доза которых может корректироваться на вес пациента в кг, площадь поверхности тела в м<sup>2</sup> и возраст в годах). В других аспектах дозировки могут находиться в диапазоне от приблизительно 16 мг Соединения (I) в день до приблизительно 64 мг Соединения (I) в день, введенные в виде единичной дозы. В другом аспекте дозировки могут находиться в диапазоне от приблизительно 30 мг Соединения (I) в день до приблизительно 50 мг Соединения (I) в день, введенные в виде единичной дозы. В одном аспекте дозировка Соединения (I) в фармацевтической композиции составляет 30 мг в день, 31 мг в день, 32 мг в день,



33 мг в день, 34 мг в день, 35 мг в день, 36 мг в день 37 мг в день, 38 мг в день, 39 мг в день, 40 мг в день, 41 мг в день, 42 мг в день, 43 мг в день, 44 мг в день, 45 мг в день, 46 мг в день 47 мг в день, 48 мг в день, 49 мг в день и 50 мг в день, введенная в виде единичной дозы. В одном варианте осуществления дозировка Соединения (I) в фармацевтической композиции составляет 40 мг в день, введенная в виде единичной дозы.

[00179] Эффективное количество фармацевтического агента представляет собой количество, которое обеспечивает улучшение, объективно обнаруживаемое клиническим врачом или другим квалифицированным наблюдателем. Используемый в настоящем описании термин «эффективная дозировка» относится к количеству формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O для получения желаемого эффекта у объекта.

[00180] Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, пакет или диспенсер вместе с инструкциями по применению.

[00181] Фармацевтическую композицию раскрытия вводят перорально, интраназально, трансдермально, пульмонально, ингаляционно, буккально, сублингвально, интраперитонеально, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления форму (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O вводят перорально. Специалист в данной области техники выявляет преимущества определенных путей введения.

[00182] Режим дозирования, используя форму (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O, выбран в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; степень тяжести состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек и печени пациента; и применяемое определенное соединение или его соль. Обычно опытный врач или ветеринар может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[00183] Методики приготовления и введения раскрытых соединений заявки могут быть найдены в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном варианте осуществления форму (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O используют в фармацевтических препаратах в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Форма (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O будет присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желаемого размера дозировки в диапазоне, описанном в настоящей заявке.

[00184] Все процентные содержания и соотношения, используемые в настоящем описании, если не указано иначе, являются массовыми.

#### Способы лечения

[00185] Раскрытие также предоставляет способы лечения психоневрологического заболевания или нарушения у объекта, нуждающегося в таком лечении, с помощью введения объекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O или его фармацевтической композиции. Психоневрологическое заболевание или нарушение может представлять собой шизофрению.

[00186] Термин «объект» относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как, но не ограничиваясь ими, человек, мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади или приматы. У объектов может или не может быть диагностирована шизофрения. У объектов может проявляться один или более признаков или симптомов шизофрении.

[00187] В некоторых вариантах осуществления у объектов раскрытия могут лечить шизофрению с помощью одного или более типичных или атипичных антипсихотических средств до, в сочетании с или после лечения с помощью фармацевтической композиции,

содержащей форму (A) Соединения (I). В некоторых вариантах осуществления у объектов раскрытия могут лечить шизофрению с помощью одного или более типичных или атипичных антипсихотических средств до начала лечения с помощью фармацевтической композиции, содержащей форму (A) Соединения (I), и одно или более типичных или атипичных антипсихотических средств могут быть неэффективными для лечения признака или симптома шизофрении у объекта.

[00188] Другие характерные особенности и преимущества раскрытия очевидны из различных примеров. Приведенные примеры иллюстрируют различные компоненты и методики, пригодные для практического осуществления раскрытия.

[00189] Примеры не ограничивают заявленные композиции, способы и наборы раскрытия. На основании настоящего раскрытия специалист в данной области техники может идентифицировать и использовать другие компоненты и методики, пригодные для практического осуществления раскрытия.

#### ПРИМЕРЫ

##### Пример 1

[00190] Наблюдали удлинение интервала QTc, и оказалось, что оно связано с воздействием Соединения (I) и его метаболита BFB-520. Удлинение QT было наиболее очевидно у пациента, который имел медленные метаболиты CYP2D6 и который показал высокие уровни BFB-520 в плазме. Проводили дальнейший анализ взаимосвязи между QT/QTc и концентрациями Соединения (I) BFB-520. Было определено, что для предотвращения удлинения QT C<sub>max</sub> Соединения (I) и BFB-520 не должна превышать 80 нг/мл и 12 нг/мл соответственно.

[00191] Для дополнительной оценки частоты возникновения QT/QTc изменений от базовой линии более чем на 30 и 60 мс и частоты возникновения QTc значений более чем 450, 480 и 500 мс, проводили следующее исследование.

[00192] Часть 1 данного исследования предназначалась для характеристики и сравнения фармакокинетического (ФК) профиля Соединения (I) при введении в качестве составов MR, и пищевых эффектов после введения единичной дозы в 6 направлениях у

объекта, перекрестное исследование.

[00193] Часть 2 исследования предназначалась для оценки эффекта многократных доз выбранного состава MR в отношении безопасности, переносимости и сердечно-сосудистых параметров. Эффекты соединения (I) на параметры сна также будут оценены. В исследовании CYR-101C01 Соединение (I) имело эффект на распределение медленноволнового сна (SWS): Соединение (I) значительно увеличивало SWS в первой трети ночи и уменьшало его в последней трети ночи. Результаты также предположили, что Соединение (I) может иметь стимулирующие эффекты сна, так как оно улучшило параметры инициации сна (латентный период засыпания, латентный период постоянного сна). В текущем исследовании сон будет использоваться в качестве биомаркера, который может помочь в определении минимальной активной дозы, которая должны быть оценена в следующем исследовании пациента. Параметры сна будут анализироваться посредством методологии VWatch.

[00194] Составы, используемые в Части 1 исследования, были выбраны из проектного поля с активным лечением, Соединение (I) и ГПМЦ контролирующий высвобождение агент в качестве 2 основных композиционных переменных. На оси скорости высвобождения проектного пространства составы MR будут описаны как медленные (скорость высвобождения 16-19 часов), средние (скорость высвобождения 10-12 часов) или быстрые (скорость высвобождения 5-7 часов). 2-мерное проектное поле композиционного состава представлено на Схеме 1, где F1-F4 представляют граничные составы.

[00195] Часть 2 исследования предназначалась для оценки введения многократной дозы выбранного состава из Части 1 при низком и высоком уровне дозы по сравнению с плацебо в большей когорте ранее не подверженных экспериментам объектов.

#### Фармакологический профиль (Доклинические исследования):

[00196] В исследованиях рецепторного связывания *in vitro* Соединение (I) продемонстрировало уникальный профиль связывания. Соединение (I) связано с высоким сродством только к 5-HT<sub>2A</sub>,  $\alpha$ 1-

адренергическим и сигма2 рецепторам ( $K_i=7,53, 14,43, 8,19$  нмоль/л, соответственно). Сродство к рецепторам ДА было достаточно слабым ( $IC_{50}>1000$  нмоль/л). Оба основных метаболита ВФВ-520 и ВФВ-999 показали подобный профиль, как Соединение (I), с более низким сродством к  $\sigma_2$ -рецепторам и более низким и равным сродством к сродству Соединения (I) к 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторам, соответственно.

[00197] В функциональных тестах *in vivo* Соединение (I) действовало в качестве антагониста в сигма2 и 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторах. После перорального введения Соединение (I) незначительно увеличивало оборот дофамина в прилежащем ядре и стриатуме и увеличивало выход метаболитов ДА, таких как DOPAC и HVA в префронтальной коре при высоких уровнях доз. При эффективных уровнях доз на животных моделях антипсихотической активности Соединение (I) не влияло на уровни моноаминов, в то время как другие антипсихотические средства заметно повышали оборот ДА и выход DOPAC и HVA, что отражало их значительные D<sub>2</sub> антагонистические эффекты.

[00198] Соединение (I) исследовали на крысах-самцах линии Вистар на нескольких поведенческих моделях, предназначенных для оценки потенциала для получения антипсихотической активности лекарственных средств у человека. Соединение (I) ингибировало метамфетамин-, апоморфин- и фенциклидин-индуцированную гиперлокомоцию аналогично другим антипсихотическим средствам. Подобным образом, ВФВ-520 и ВФВ-999 также ингибировали метамфетамин-индуцированную гиперлокомоцию с ED<sub>50</sub> выше, чем у Соединения (I). Кроме того, Соединение (I) в значительной степени смягчало нарушение РСР-индуцированного социального взаимодействия после повторного введения, тогда как другие атипичные антипсихотические средства не смягчали данное нарушение и усиливали нарушение спонтанного изменения поведения, вызванного МК-801.

#### Фармакологические исследования безопасности:

[00199] В серии фармакологических исследований безопасности исследовали действия Соединения (I) на общую активность и

поведение, ЦНС, дыхательную функцию, желудочно-кишечный тракт и экскрецию воды и электролитов у крыс при диапазоне пероральных доз от 1 до 30 мг/кг Соединения (I), индуцированные различными изменениями в общей активности и поведении. Данные клинические признаки наблюдались через от 0,25 до 4 часов после введения дозы и исчезали через 6 часов после введения дозы. Соединение (I) ингибировало функцию ЦНС и снижало пороговые величины для электрошок-индуцированной конвульсии. Высокие дозы (>10 мг/кг) Соединения (I) оказывали влияние на дыхательную функцию, ингибировали опорожнение желудка, повреждали желудочно-кишечные мембраны, снижали объем мочи и повышали экскрецию калия с мочой.

[00200] Действия Соединения (I) на сердечно-сосудистую систему были исследованы *in vitro* и *in vivo*. В электрофизиологических исследованиях *in vitro* с использованием папиллярной мышцы морской свинки Соединение (I) при 1 мкМ или более удлиняло продолжительность потенциала действия (ППД) и в такой же степени как рисперидон и галоперидол. Подобным образом, BFB-520 при 0,1 мкМ или более и BFB-999 при 0,1 мкМ или более удлиняли ППД в выделенных папиллярных мышцах морской свинки в такой же или большей степени, чем Соединение (I). В электрофизиологических исследованиях *in vitro* с использованием культивируемых клеток, экспрессирующих клонированные сердечные ионные каналы, Соединение (I) ингибировало ток I<sub>Kr</sub> с IC<sub>50</sub> 0,325 мкМ, по сравнению с рисперидоном (0,319 мкМ). В отношении BFB-520 он блокировал ток I<sub>Kr</sub> с IC<sub>50</sub> 0,181 мкМ ниже, чем у исходного соединения, но выше, чем у галоперидола (0,026 мкМ), тиоридазина (0145 мкМ) или зипрасидона (0134 мкМ).

#### Фармакокинетический профиль:

[00201] Фармакокинетические (ФК) исследования Соединения (I) проводили в частности на крысах и обезьянах. После однократного перорального введения Соединение (I) быстро всасывалось. Радиоактивность в плазме достигала максимума от 0,63 до 2,75 часов у крыс-самцов и от 3 до 3,5 часов у обезьян-самцов. Скорости абсорбции при пероральном введении составляли от 90,3 до 94,7% у крыс и от 70,0 до 99,9% у обезьян. Периоды полувыведения радиоактивности из плазмы составляли от 45,13 до

51,52 часов у крыс и от 174,74 до 184,78 часов у обезьян. Периоды полувыведения неизмененного Соединения (I) составляли от 1,68 до 2,06 часов у крыс и от 1,68 до 2,57 часов у обезьян. Абсолютная биодоступность при пероральном введении Соединения (I) составляла от 52,4 до 64,5% у крыс и 90% или выше у обезьян.

[00202] При повторном введении 1 мг/кг/день в течение 14 дней крысам-самцам радиоактивность в плазме возрастала с увеличением числа доз, достигая стабильного состояния после того, как 7-го введения. Пищевые продукты и гендерные эффекты также оценивали на крысах. При введении Соединения (I) перорально крысам не натошак при 1 мг/кг радиоактивность в плазме имела отсроченное  $T_{\max}$  приблизительно на 1 ч и уменьшенную  $C_{\max}$  до приблизительно 72% значения у крыс-самцов натошак, хотя значения AUCs были подобными в двух группах. Кроме того, фармакокинетические параметры для общей радиоактивности у крыс-самок были сопоставимы с таковыми у крыс-самцов. При введении перорально  $^{14}\text{C}$ -Соединения (I) крысам в период лактации, полагали, что Соединение (I) и/или его метаболиты быстро переносились в молоко и медленно выводились.

[00203] Абсорбцию Соединения (I) также изучали в исследованиях токсичности однократных и многократных доз на крысах и обезьянах для токсикокинетики и в исследованиях генотоксичности и эмбриофетального развития для доказательств содержания вещества в плазме. После однократного и повторного введения уровни содержания Соединения (I) и его основных метаболитов BFB-520 и BFB-999 увеличивались дозозависимым образом как у крыс, так и обезьян с гендерным различием только у крыс.

[00204] После однократного введения BFB-520 обезьянам уровни содержания BFB-520, Соединения (I) и BFB-999 увеличивались с приращением дозы больше, чем пропорционально одному. BFB-520 достигал своей максимальной концентрации через 4 часа после введения дозы, и  $T_{\max}$  для Соединения (I) и BFB-999 были сопоставимы с значением BFB-520. В заключение, изучали перенос Соединения (I) в мозг на крысах-самцах после перорального введения (10 мг/кг). Концентрации  $C_{\max}$  в плазме и

мозге составляли 3164,62 нг/мл и 4946,62 нг/г, соответственно. Значение  $K_p$  (отношение концентраций мозг/плазма) представляло собой 1,38 мл/г.

[00205] Некоторые метаболиты (то есть BFB-999, BFB-520 и BFB-885) были обнаружены в плазме и моче крыс-самцов и крыс-самок и обезьян-самцов после перорального введения  $^{14}\text{C}$ -Соединения (I). Интенсивность обмена веществ у крыс-самок была медленнее, чем у крыс-самцов, но метаболические профили были сходными у крыс-самцов и крыс-самок. Даже если было показано, что Соединение (I) метаболизируется в BFB-520 и BFB-999 с помощью цитохромов P450 CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, дополнительные исследования с использованием микросом печени человека позволяют предположить, что Соединение (I) в основном метаболизируется с помощью ферментативной реакции, помимо изоформ CYP. В свою очередь, BFB-520 метаболизировался с помощью CYP2D6 и CYP3A4. Не наблюдалось никаких значительных ингибирующих эффектов на изоформы P450 человека (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2E1 и 3A4), в то время как слабый ингибирующий эффект был показан на CYP2D6. При исследовании межлекарственного взаимодействия Соединения (I) в метаболизме *in vitro* определили значение  $\text{IC}_{50}$  более 50 мкм для следующих сопутствующих препаратов: кетоконазола, флувоксамина, пароксетина и лоразепама.

[00206] Основной путь выведения радиоактивности у крыс и обезьян после однократного перорального или внутривенного введения представлял собой через кал. Выведение желчи составляло 44,2% через 48 часов после однократного перорального введения у крыс с канюлированным желчным протоком. Скорости мочеиспускания радиоактивности составляли приблизительно 35% у крыс и обезьян. Общее выведение данной радиоактивности составляло 101,1% (включая туши) для крыс и 92,6% для обезьян через 168 часов после однократного перорального введения. После повторного введения крысам в течение 14 дней общее выведение данной радиоактивности составляло 96,6% в моче и кале и 0,7% в туше через 168 часов после последнего введения. Было определено, что скорость энтерогепатической циркуляции составляла приблизительно 27% после интрадуоденального введения образцов желчи у крыс,



обработанных  $^{14}\text{C}$ -Соединением (I).

[00207] В одном варианте осуществления композиции могут быть приготовлены стандартным образом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей и также могут быть введены в составах с контролируемым высвобождением.

#### Пример 2

[00208] Часть 1 исследования представляет собой открытое нерандомизированное 6-периодное перекрестное исследование с однократным введением дозы у 12 здоровых СYP 2D6 EM объектов-самцов. Для части 1 объекты будут получать следующие схемы лечения нерандомизированным способом:

[00209] Схема лечения А: Прототип состава MR 1: 32 мг Соединения (I) замедленного высвобождения, вводимого натощак

[00210] Схема лечения В: Прототип состава MR 2, вводимого натощак

[00211] Схема лечения С: Прототип состава MR 3, вводимого натощак, или прототип состава 1 или 2, вводимого после еды

[00212] Схема лечения D: Прототип состава MR 4, вводимого натощак, или прототип состава 1, 2 или 3, вводимого после еды

[00213] Схема лечения E: Прототип состава MR 5, вводимого натощак, или прототип состава 1, 2, 3 или 4, вводимого после еды

[00214] Схема лечения F: Прототип состава MR 1, 2, 3, 4 или 5, вводимого после еды.

[00215] Выбор состава в пределах Части 1 выполнен после полного обзора всех данных, полученных из предыдущей схемы лечения, и состав, дозы и потребность в необязательном повторном обращении для Части 2 выполнены после полного обзора всех данных из Части 1.

[00216] Часть 2 исследования представляет собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, 6-последовательное, 3-периодное перекрестное исследование у 24 здоровых СYP2D6 EM объектов-самцов и объектов-самок. Для Части 2 в каждом из 3 периодов исследования объекты получают следующие схемы лечения рандомизированным способом:

[00217] Схема лечения G: Плацебо QD в течение 7 дней

[00218] Схема лечения H: Высокая доза прототипа состава MR

QD в течение 7 дней

[00219] Схема лечения I: Низкая доза прототипа состава MR QD в течение 7 дней

[00220] На основании вышеизложенного понятия проектного поля составы IMP, используемые в Части 1 исследования, выбирают из проектного поля с активным лечением Соединением (I) и гипромеллозой (HPMC) в качестве контролирующего высвобождение агента (высвобождение, контролируемое вязкостью HPMC на основе соотношения 2 полимеров HPMC) в качестве двух основных композиционных переменных. Двумерное проектное поле композиционного состава показано в Таблице 1, где F1-F4 представляют граничные составы. Часть 2 исследования предназначена для оценки введения многократной дозы выбранного состава из Части 1 при низком и высоком уровне дозы по сравнению с плацебо в большей когорте ранее не подверженных экспериментам объектов.

[00221] Таблица 1: Количественный диапазон композиции эксципиента для проектного поля

| Компонент                                                         | 16 мг<br>Медленный<br>состав<br>1%масс./мас<br>с. | 64 мг<br>Медленный<br>состав<br>2%масс./мас<br>с. | 16 мг<br>Быстрый<br>состав<br>3%масс./мас<br>с. | 64 мг<br>Быстрый<br>состав<br>4%масс./мас<br>с. |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Соединение (I)*                                                   | 6,40                                              | 25,60                                             | 6,40                                            | 25,60                                           |
| Гипромеллоза<br>K100LV CR                                         | 12,00                                             | 6,00                                              | 36,00                                           | 30,00                                           |
| Гипромеллоза K4M<br>CR                                            | 24,00                                             | 24,00                                             | –                                               | –                                               |
| Микрокристаллическ<br>ая целлюлоза<br>PH102**                     | 36,10                                             | 22,90                                             | 36,10                                           | 22,90                                           |
| Лактоза Fastflo<br>316                                            | 20,00                                             | 20,00                                             | 20,00                                           | 20,00                                           |
| Кремния диоксид<br>коллоидный<br>безводный, Aerosil<br>200 Pharma | 0,50                                              | 0,50                                              | 0,50                                            | 0,50                                            |
| Стеарат магния                                                    | 1,00                                              | 1,00                                              | 1,00                                            | 1,00                                            |

|                  |        |        |        |        |
|------------------|--------|--------|--------|--------|
| Общее количество | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
|------------------|--------|--------|--------|--------|

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

\*\* Количество микрокристаллической целлюлозы PH102 будет соответствующим образом скорректировано для поддержания одинаковой массы таблетки.

[00222] В соответствии с деталями композиции изобретателя, следовательно, представляют крайние положения диапазона доз 16-64 мг Соединения (I) и диапазоны для уровней гипромеллозы K100LV CR и гипромеллозы K4M CR в таблетке MR, с пониманием того, что любой промежуточный состав в пределах данных диапазонов может быть изготовлен и дозирован в качестве IMP в ходе клинического исследования. Все остальные компоненты составов остаются неизменными за исключением микрокристаллической целлюлозы PH102, содержание которой может быть скорректировано для поддержания массы таблетки в зависимости от эффективности и чистоты лекарственного вещества и массы гипромеллозы K100LV CR и гипромеллозы K4M CR. Окончательная композиция выбранных составов записана в протоколе на серию, производимую для производств клинических исследований.

Композиция таблетки MR прототипа Соединения (I) (Составы 1, 2, 3 и 4)

[00223] Полное изложение компонентов и количественной композиции составов таблетки MR прототипа Соединения (I) 1, 2, 3 и 4 приведено в Таблице 2. В соответствии с подходом проектного поля состава, описанным в Разделе 2.1.P.1, данный состав представляет диапазон крайних положений доз 16-64 мг Соединения (I) и диапазоны концентраций гипромеллозы K100LV CR и гипромеллозы K4M CR, которые могут быть использованы в исследовании.

[00224] **Таблица 2:** Композиция таблетки MR прототипа Соединения (I) (Составы 1, 2, 3 и 4)

| Компонент                                                | 16 мг<br>Медленный состав<br>1<br>мг/таблетка | 64 мг<br>Медленный состав<br>2<br>мг/таблетка | 16 мг<br>Быстрый состав<br>3<br>мг/таблетка | 64 мг<br>Быстрый состав<br>4<br>мг/таблетка | Функция                   | Привязка к стандарту                           |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|
| Соединение (I) <sup>1</sup>                              | 19,20                                         | 76,80                                         | 19,20                                       | 76,80                                       | Активное вещество         | Раздел DS или другое в соответствующих случаях |
| Гипромеллоза K100LV CR                                   | 36,00                                         | 18,00                                         | 108,00                                      | 90,00                                       | Модификатор высвобождения | USP, Ph. Eur., JP                              |
| Гипромеллоза K4M CR                                      | 72,00                                         | 72,00                                         | –                                           | –                                           | Модификатор высвобождения | USP, Ph. Eur., JP                              |
| Микrokристаллическая целлюлоза PH102 <sup>2</sup>        | 108,30                                        | 68,70                                         | 108,30                                      | 68,70                                       | Наполнитель               | Ph. Eur., NF, JP                               |
| Лактоза Fastflo 316                                      | 60,00                                         | 60,00                                         | 60,00                                       | 60,00                                       | Наполнитель               | NF/ USP, Ph. Eur., JP                          |
| Кремния диоксид коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 1,50                                          | 1,50                                          | 1,50                                        | 1,50                                        | Глиданта                  | USP, Ph. Eur., JP                              |
| Стеарат магния                                           | 3,00                                          | 3,00                                          | 3,00                                        | 3,00                                        | Скользящее вещество       | Ph. Eur., NF, JP                               |
| Общая масса                                              | 300,00                                        | 300,00                                        | 300,00                                      | 300,00                                      |                           |                                                |

<sup>1</sup>Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

<sup>2</sup>Количество микрокристаллической целлюлозы PH102 будет соответствующим образом скорректировано для поддержания одинаковой массы таблетки.

[00225] В Таблице 3 приведены составы серии для составов таблетки MR прототипа Соединения (I) 1, 2, 3 и 4. Данные составы представляют диапазон крайних положений доз Соединения (I) и концентрации гипромеллозы K100LV CR и гипромеллозы K4M CR, которые могут быть использованы в исследовании. Композиционное соотношение диоксида кремния коллоидного безводного, лактозы Fastflo 316 и стеарата магния будет оставаться постоянным. Композиционное соотношение микрокристаллической целлюлозы PH102 может быть скорректировано в зависимости от эффективности и чистоты лекарственного вещества и масс гипромеллозы K100LV CR и гипромеллозы K4M CR для поддержания массы таблетки 300 мг.

[00226] **Таблица 3:** «Проектное поле» составов серии для таблетки MR прототипа Соединения (I)

| Компонент                                                         | 16 мг<br>Медленный<br>состав<br>1%масс./мас<br>с. | 64 мг<br>Медленный<br>состав<br>2%масс./мас<br>с. | 16 мг<br>Быстрый<br>состав<br>3%масс./мас<br>с. | 64 мг<br>Быстрый<br>состав<br>4%масс./мас<br>с. |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Соединение (I) <sup>1</sup>                                       | 6,40                                              | 25,60                                             | 6,40                                            | 25,60                                           |
| Гипромеллоза K100LV<br>CR                                         | 12,00                                             | 6,00                                              | 36,00                                           | 30,00                                           |
| Гипромеллоза K4M CR                                               | 24,00                                             | 24,00                                             | –                                               | –                                               |
| Микрокристаллическая<br>целлюлоза PH102 <sup>2</sup>              | 36,10                                             | 22,90                                             | 36,10                                           | 22,90                                           |
| Лактоза Fastflo 316                                               | 20,00                                             | 20,00                                             | 20,00                                           | 20,00                                           |
| Кремния диоксид<br>коллоидный<br>безводный, Aerosil<br>200 Pharma | 0,50                                              | 0,50                                              | 0,50                                            | 0,50                                            |
| Стеарат магния                                                    | 1,00                                              | 1,00                                              | 1,00                                            | 1,00                                            |

|                  |        |        |        |        |
|------------------|--------|--------|--------|--------|
| Общее количество | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
|------------------|--------|--------|--------|--------|

<sup>1</sup>Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

<sup>2</sup>Количество микрокристаллической целлюлозы PH102 будет соответствующим образом скорректировано для поддержания одинаковой массы таблетки.

Схема 2: Производство таблетки MR прототипа Соединения (I)

| Компонент                                                                                                                                                                                                      | Способ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Контроль                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Соединение (I)<br>Гипромеллоза K100LV CR<br>Гипромеллоза K4M CR (при необходимости)<br>Микрокристаллическая целлюлоза PH102<br>Лактоза Fastflo 316<br>Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | Взвешивают необходимое количество Соединения (I), гипромеллозы K100LV CR, гипромеллозы K4M CR (при необходимости), микрокристаллической целлюлозы PH102, лактозы Fastflo 316 и диоксида кремния коллоидного безводного и просеивают через сито подходящего размера. Переносят в контейнер подходящего размера и перемешивают.<br>Просеивают всю смесь через сито подходящего размера. Переносят в исходный контейнер подходящего размера и перемешивают.<br>↓ | Количество Соединения (I)<br>Количество гипромеллозы K100LV CR<br>Количество гипромеллозы K4M CR (при необходимости)<br>Количество микрокристаллической целлюлозы PH102<br>Количество лактозы Fastflo 316<br>Количество диоксида кремния коллоидного безводного, Aerosil 200 Pharma<br>Размер ячейки сита ситовой сетки<br>Время и скорость перемешивания |
| Стеарат магния                                                                                                                                                                                                 | Взвешивают необходимое количество стеарата магния и просеивают через сито подходящего                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Количество стеарата магния<br>Размер ячейки сита ситовой сетки                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>размера. Переносят в вышеуказанный контейнер и перемешивают.</p> <p><b>Это представляет собой смесь таблетки MR прототипа Соединения (I)</b></p> <p style="text-align: center;">↓</p> | <p>Время и скорость перемешивания</p>                                                                                                                                                                              |
| <p>Смесь таблетки MR прототипа Соединения (I)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Прессуют смесь таблетки MR прототипа Соединения (I) в таблетки</p> <p><b>Это представляет собой таблетку MR прототипа Соединения (I)</b></p> <p style="text-align: center;">↓</p>     | <p>Количество смеси таблетки MR прототипа Соединения (I)</p> <p><sup>1</sup>Внешний вид таблетки</p> <p><sup>2</sup>Усилие прессования</p> <p><sup>3</sup>Твердость таблетки</p> <p><sup>4</sup>Масса таблетки</p> |
| <p>Упаковывают таблетку MR прототипа Соединения (I) в герметичный контейнер.</p> <p><sup>1</sup>Внешний вид таблетки будет оценен как в контроле процесса во время серийного производства, детали которого будут зарегистрированы в протоколе серийного производства</p> <p><sup>2</sup>Усилие прессования будет использовано на протяжении всего производственного процесса, и оно может быть скорректировано, чтобы обеспечить достижение соответствующей твердости таблетки.</p> <p><sup>3</sup>Твердость таблетки будет периодически измерена на протяжении всего серийного производства, как определено в протоколе серийного производства.</p> <p><sup>4</sup>Масса таблетки будет измерена как в контроле процесса во время серийного производства, детали которого будут зарегистрированы в протоколе серийного производства.</p> |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                    |

[00227] Количество Соединения (I) и каждого эксципиента контролируется по массе с использованием подходящим образом

откалиброванных весов, чтобы подтвердить, что достигается соответствующая композиция состава. Второй оператор контролирует массу. Однородность смеси контролируется предварительно определенными условиями смешивания, подробно описанными в Схеме 2. Данные параметры были разработаны для обеспечения однородности всех возможных смесей составов в пределах объема предлагаемого проектного поля. Исполнение данных технологических инструкций будет контролироваться и документировано в протоколе серийного производства. Чтобы гарантировать, что однородность содержания является однородной по всему проектному полю, установочные серии в точках в проектном поле, описанном в Схеме 1, были изготовлены и исследованы. Однородность содержания конечной таблетки оценивают с помощью анализа.

[00228] Твердость таблетки контролируют с помощью применения постоянного давления с регулярным исследованием (деструктивным) во всей серии с использованием испытания твердости таблетки при сжатии.

[00229] Таблетки сжимают вручную; каждую таблетку взвешивают отдельно с использованием соответствующим образом откалиброванных весов, и второй оператор контролирует массу.

[00230] Все эксципиенты, используемые в составах, соответствуют требованиям текущих монографий Ph. Eur., the USP/NF или JP, как указано ниже. Все эксципиенты приобретаются у одобренных поставщиков. Сертификат анализа производителя будет принят, и все эксципиенты, поступившие в Quotient Clinical Ltd, будут проходить испытания на идентификацию в случае необходимости в соответствии с требованиями к получению Quotient Clinical Ltd.

[00231] **Таблица 4.** Спецификация для таблетки MR прототипа Соединения (I)

| Исследование | Способ              | Критерии приемлемости                                                                                             |
|--------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Внешний вид  | Визуальный контроль | Белые с желтоватым или сероватым оттенком таблетки с окрашенными бежевыми пятнами, не содержащие видимых дефектов |



|                      |      |                                                                                                                                                 |
|----------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Анализ               | ВЭЖХ | 90,0%-110,0% допустимого                                                                                                                        |
| Идентификация        | ВЭЖХ | Время удерживания исследуемого образца соответствует времени удерживания стандартного образца $\pm 3\%$                                         |
| Родственные примеси  | ВЭЖХ | Обзор $\geq 0,1\%$<br>Примесь А $\leq 1,0\%$<br>2-изомер $\leq 1,0\%$<br>Неустановленные примеси NMT 0,5%<br>Общее содержание примесей NMT 3,0% |
| Однородность состава | ВЭЖХ | AV $\leq 15,0$                                                                                                                                  |
| Растворение          | ВЭЖХ | Результаты обзора                                                                                                                               |

#### Испытание на растворимость

[00232] Испытание на растворимость представляет собой фармакопейный метод, проводимый в соответствии с монографией USP <711> устройство 2. Среда растворения представляет собой 450 мл 0,01М хлористоводородной кислоты с переключателем pH с искусственным кишечным соком двойной крепости натошак (вариант 2), обеспечивая общий объем 900 мл и перемешивание при 75 об/мин.

[00233] Образцы анализировали в отношении содержания Соединения (I) с помощью метода изократической ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки 5 мкм Intersil ODS-3V (4,6 мм × 150 мм) или соответствующим образом утвержденной альтернативы с УФ-детектированием при 248 нм. Подвижная фаза состоит из смеси ацетонитрил: вода: трифторуксусная кислота.

Описание анализа ВЭЖХ, идентификации и метода однородности состава для таблеток MR прототипа Соединения (I)

[00234] Способ для анализа содержания активного ингредиента таблетки MR прототипа Соединения (I) представляет собой метод изократической ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки 5 мкм Intersil ODS-3V (4,6 мм × 150 мм) или соответствующим

образом утвержденную альтернативу с УФ-детектированием при 248 нм. Подвижная фаза состоит из смеси ацетонитрил: вода: трифторуксусная кислота.

Описание испытания на родственные примеси

[00235] Способ для определения родственных примесей таблетки MR прототипа Соединения (I) представляет собой способ градиентной ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки 5 мкм Intersil ODS-3V (4,6 мм × 150 мм) или соответствующим образом утвержденной альтернативы с УФ-детектированием при 248 нм. Подвижная фаза А состоит из 0,1% ТФУК в воде, подвижная фаза В представляет собой 0,1% ТФУК в ацетонитриле.

**Соединение (I) C02: Состав один раз в день**

[00236] Состоящее из двух частей исследование, предназначенное для оценки фармакокинетического профиля Соединения (I) и его основных метаболитов после введения однократной и многократной дозы прототипного состава с модифицированным высвобождением здоровым CYP2D6 быстрым метаболизаторам объектам-самцам и объектам-самкам и для оценки соотношения между фармакокинетическим профилем Соединения (I) и его основных метаболитов и параметрами сердечно-сосудистой системы. Дизайны исследования для части 1 и части 2 представлены на фигурах 7 и 8 соответственно, и на фигуре 9 показана схема периода для дозирования.

[00237] **Таблица 5.** Сводный анализ выбранных ФК-параметров - Период 1 (32 мг замедленное высвобождение, натошак)

| MIN-101 | Tmax (ч) | Cmax (нг/мл) | Tlag (ч) | t1/2 (ч) | AUCпосл (ч*нг/мл) |
|---------|----------|--------------|----------|----------|-------------------|
| N       | 10       | 10           | 10       | 9        | 10                |
| Среднее | н.д.     | 22,52        | н.д.     | 6,257    | 211,9             |
| Медиана | 2,25     | 23,74        | 0        | 5,353    | 220,4             |
| CV%     | н.д.     | 28,3         | н.д.     | 38,1     | 18,6              |
| BFB-520 | Tmax (ч) | Cmax (нг/мл) | Tlag (ч) | t1/2 (ч) | AUCпосл (ч*нг/мл) |

|         |                      |                          |                      |                      |                               |
|---------|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|
| N       | 10                   | 10                       | 10                   | 4                    | 10                            |
| Среднее | н.д.                 | 1,321                    | н.д.                 | 6,540                | 18,60                         |
| Медиана | 4                    | 1,294                    | 0,5                  | 6,458                | 18,04                         |
| CV%     | н.д.                 | 27,7                     | н.д.                 | 21,1                 | 24,7                          |
| BFB-999 | T <sub>max</sub> (ч) | C <sub>max</sub> (нг/мл) | T <sub>lag</sub> (ч) | t <sub>1/2</sub> (ч) | AUC <sub>посл</sub> (ч*нг/мл) |
| N       | 10                   | 10                       | 10                   | 5                    | 10                            |
| Среднее | н.д.                 | 1,510                    | н.д.                 | 6,202                | 16,02                         |
| Медиана | 3                    | 1,436                    | 0,25                 | 5,486                | 15,22                         |
| CV%     | н.д.                 | 19,5                     | н.д.                 | 27,3                 | 22,3                          |

[00238] Кроме того, профили концентрация в плазме – время для Соединения (I), BFB-520 и BFB-999 показаны на фигурах 1-3. C<sub>max</sub> для Соединения (I), BFB-520 и BFB-999 показана на фигуре 4. Воздействие на QTcF с помощью Соединения (I), BFB-520 и BFB-999 показано на фигуре 5.

[00239] Состав MR при условиях натошак:

Короткий латентный период указывает на быструю биодоступность

Вариабельность воздействия является обычно низкой

От низких до не поддающихся количественному измерению значений для большинства через 24 часа

ФК является обычно дозопропорциональной для Соединения (I) и BFB-999 и в меньшей степени для BFB-520

Инверсия BFB-520 и BFB-999, происходящая обычно с пониженными уровнями BFB-520 и более высокое отношение BFB-999 к BFB-520

Полученные данные состава MR предполагают, что более короткий промежуток времени в тонком кишечнике является целесообразным при понижении уровней BFB-520

Период полувыведения Соединения (I) и 2 метаболитов в интервале 3-8 часов больше для 40 мг замедленного высвобождения, наиболее вероятно, вследствие инвертирования (поглощение и выведение, сбалансированное во время конечной фазы)

Результаты моделирования показывают устойчивое состояние в

пределах от 10 до 14 дней и никакого накопления для всех трех исследуемых веществ.

[00240] Действие питания:

Положительное выраженное действие питания – Более высокое воздействие

Состав MR вел себя аналогично составу IR с быстрым высвобождением и поглощением в основном до достижения толстой кишки

Это объясняет дополнительное увеличение уровней BFB-520

Вследствие быстрого поглощения увеличение  $C_{max}$  Соединения (I) составляло ~ 2х, увеличение  $C_{max}$  BFB-520 составляло ~ 3х и увеличение  $C_{max}$  BFB-999 составляло ~ 0,5х

Период полувыведения по существу сокращался: соотношения после приема пищи/натощак составляли

0,5 для Соединения (I)

0,8 для BFB-520

0,6 для BFB-999

Следовательно, накопление не ожидается

Увеличение AUC было минимальным (по сравнению с  $C_{max}$ ): от 1,3 до 1,8-кратным с наибольшим увеличением для BFB-520

#### **Соединение (I) C03 фаза IIb у пациентов с шизофренией**

[00241] Фаза IIb, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с целью оценки эффективности, переносимости и безопасности Соединения (I) у пациентов с негативными симптомами шизофрении с последующим 24-недельным открытым расширенным исследованием. Дизайн исследования показан на фигуре 10.

Цели исследования:

[00242] Первичные: Оценить эффективность Соединения (I) по сравнению с плацебо в улучшении негативных симптомов шизофрении, как измерено с помощью изменения от исходного уровня в подшкале негативных расстройств шкалы позитивных и негативных симптомов шизофрении (PANSS) пятиугольной модели через 12 недель лечения.

[00243] Основные вторичные:

Оценить эффективность Соединения (I) по сравнению с плацебо в улучшении других симптомов шизофрении, как измерено с помощью изменения от исходного уровня в общем количестве баллов PANSS и подбаллов пятиугольной модели и трех факторов анализа через 12 недель двойного слепого лечения.

Оценить эффективность Соединения (I) по сравнению с плацебо в улучшении негативных симптомов шизофрении, как измерено с помощью изменения от исходного уровня в общем количестве баллов Краткой шкалы негативных симптомов шизофрении (BNSS) через 12 недель двойного слепого лечения.

Оценить влияние по сравнению с плацебо Соединения (I) на когнитивные функции, как измерено с помощью Краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (BACS) в течение 12 недель двойного слепого лечения.

Оценить сохранение эффективности, и безопасности, и переносимости Соединения (I) в течение 24-недельной фазы открытого расширенного исследования.

[00244] Другие цели:

Оценить влияние по сравнению с плацебо Соединения (I) на депрессивные симптомы, как измерено с помощью Шкалы оценки депрессии при шизофрении Калгари (CDSS) через 12 недель двойного слепого лечения.

Оценить влияние по сравнению с плацебо Соединения (I) на социальное функционирование посредством Шкалы личностного и социального функционирования (PSP) через 12 недель двойного слепого лечения.

Оценить влияние по сравнению с плацебо Соединения (I) на архитектуру и непрерывность сна, как измерено с помощью методологии V-Watch через 12 недель двойного слепого лечения.

[00245] Основные критерии включения:

Пациент мужчина или женщина, от 18 до 60 лет включительно.

Пациент отвечает критериям диагностики шизофрении, как определено в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам-Пятое издание (DSM-V)

Пациент является стабильным с точки зрения позитивных симптомов в течение последних трех месяцев по словам его

лечащего психиатра

Пациент имеет негативные симптомы в течение последних трех месяцев по словам его лечащего психиатра

Пациент с негативными подбаллами PANSS, по меньшей мере, 20.

Пациент с баллом по шкале PANSS <4: P4 Возбуждение, гиперактивность, P7 Враждебность, P6 Подозрительность, G8 Малоконтактность, G14 Ослабление контроля импульсивности

Отсутствие изменения психотропного препарата в течение последнего месяца

Пациент должен быть быстрым метаболитом для CYP2D6 P450, как установлено с помощью анализа определения генотипа до введения первой дозы лекарственного средства.

[00246] Основные критерии исключения:

Текущее биполярное расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство или свидетельство умственной отсталости.

Состояние пациента вследствие прямого физиологического эффекта вещества (например, лекарственное средство, допускающее злоупотребление, или препарат) или общее состояние здоровья.

Значительный риск суицида или суицидальной попытки или опасности для себя или других.

Пациент, у которого не может быть прекращено лечение психотропными препаратами за исключением тех, кому разрешены психотропные препараты.

Пациент, который получал клозапин в течение 6 месяцев скринингового визита.

Пациент, получающий длительное лечение антипсихотическим препаратом, может быть включен в исследование через четыре недели после последней инъекции.

Пациент с историей значительного другого основного или неустойчивого неврологического, нейрохирургического (например, травма головы), метаболического, печеночного, почечного, гематологического, легочного, сердечно-сосудистого, метаболического, желудочно-кишечного или урологического

нарушения.

Пациент с клинически значимым нарушением электрокардиограммы (ЭКГ), которая может быть опасным отклонением в исследовании, включая величину интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений, используя формулу Фридеричиа ( $QTcF$ ) > 430 мс для мужчин и > 450 мс для женщин.

[00247] Основные оценки эффективности:

- Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS)
  - Краткая шкала негативных симптомов (BNSS)
- полуструктурированное интервью, предназначенное для измерения существующего уровня тяжести негативных симптомов при шизофрении и шизоаффективном расстройстве (Киркпатрик и др.).

Ангедония

Дистресс

Асоциальность

Безволие

Притупленный аффект

Алогия

- Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией (BACS)

- Шкала личностного и социального функционирования (PSP): оценка социального функционирования; оцененная клиницистом

- общественно полезная деятельность,
- личные и социальные отношения,
- уход за собой
- тревожное и агрессивное поведение
- Архитектура и непрерывность сна

[00248] Оценка сна:

- Нарушения сна и циркадного ритма представлены у от 30% до 80% пациентов, страдающих шизофренией.

- Пациенты с подтвержденной бессонницей

низкое качество жизни

усиление степени тяжести симптомов

худшее соблюдение предписанного режима терапии/приверженность к лечению

- Нарушения сна были также связаны с повышенным психозом
- Сон является важным для консолидации памяти, таким образом, нарушения в архитектуре сна или десинхронизация суточных циклов может также быть одной из причин наблюдаемого когнитивного нарушения при шизофрении.

- Соединение (I) показало влияние на архитектуру сна в предыдущем исследовании Фазы 2а, которое, вероятно, может быть связано с наблюдаемыми улучшениями в отношении негативных симптомов и когнитивной функции, таким образом они будут дополнительно изучены в настоящем исследовании.

В подгруппе пациентов (20), которые подвергались регистрации сна (ПСТ), сон оценивали на исходном уровне и через 14 дней. Соединение (I) оказывало влияние на

- распределение медленноволнового сна (SWS): оно сдвигало SWS от конца к началу ночи: Соединение (I) значительно увеличивало SWS в первой трети ночи и снижало в последней трети ночи.

- Параметры инициации сна (латентный период засыпания, латентный период постоянного сна).

Субъективное качество сна, как измерено с помощью PSQI, улучшалось, и данное улучшение было выше с Соединением (I), чем с плацебо, хотя и не статистически значимым.

#### V-Watch: биомаркер сна и средства сопутствующей диагностики

[00249] Обзор-1 методологии VWatch (фигура 6): По сравнению со стандартной полисомнографией (ПСТ), которая основана на измерении мозговых волн, методология V-Watch использует физиологические показатели для оценки сна.

[00250] Физиологические системы и их положения зависят от физиологического состояния (бодрствование или сон)

[00251] Процесс сна влияет на весь организм, а не только на мозг

Изменения, наблюдаемые в корковых волнах во время сна, являются только отражениями переходов между стадиями сна, и они не являются единственным способом оценки данных переходов

Данные переходы также могут быть обнаружены из других физиологических систем



[00252] Характеристики частоты сердечных сокращений (уровень, регулярность, нестабильность и внезапные изменения) и двигательная активность тела могут быть использованы для отличия бодрствования от сна и выделения основных стадий сна.

Пример 3. Различные составы таблеток Соединения (I)

[00253] Таблица 6-1. Композиции для составов таблеток MR MIN-101 16 мг и 64 мг

| Композиция                                               | 117055-01-1<br>(16 мг Медленный) |             |                 | 117055-01-2<br>(64 мг Медленный) |             |                 | 117055-01-3<br>(16 мг Быстрый) |             |                 | 117055-01-4<br>(64 мг Быстрый) |             |                 |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------|-----------------|----------------------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|-------------|-----------------|
|                                                          | мг/м                             | мг/таблетка | г/на 50 г серии | мг/м                             | мг/таблетка | г/на 50 г серии | мг/м                           | мг/таблетка | г/на 50 г серии | мг/м                           | мг/таблетка | г/на 50 г серии |
| MIN-101*                                                 | 5,33                             | 16,0        | 2,67            | 21,33                            | 64,0        | 10,67           | 5,33                           | 16,0        | 2,67            | 21,33                          | 64,0        | 10,67           |
| Гипрометиллоза K4M CR                                    | 30,00                            | 90,0        | 15,00           | 30,00                            | 90,0        | 15,00           | –                              | –           | –               | –                              | –           | –               |
| Гипрометиллоза K100LV CR                                 | –                                | –           | –               | –                                | –           | –               | 30,00                          | 90,0        | 15,00           | 30,00                          | 90,0        | 15,00           |
| Микрокристаллическая целлюлоза PH102                     | 62,67                            | 188,0       | 31,34           | 46,67                            | 140,0       | 23,34           | 62,67                          | 188,0       | 31,34           | 46,67                          | 140,0       | 23,34           |
| Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 1,00                             | 3,0         | 0,50            | 1,00                             | 3,0         | 0,50            | 1,00                           | 3,0         | 0,50            | 1,00                           | 3,0         | 0,50            |
| Стеарат                                                  | 1,0                              | 3,0         | 0,5             | 1,0                              | 3,0         | 0,5             | 1,0                            | 3,0         | 0,5             | 1,0                            | 3,0         | 0,5             |

|                                  |                    |                   |                   |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                    |                   |                   |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| магния                           | 0                  |                   | 0                 | 0                  |                   | 0                 | 0                  |                   | 0                | 0                  |                   | 0                 |
| <b>Общее<br/>количес<br/>тво</b> | <b>100<br/>,00</b> | <b>300,<br/>0</b> | <b>50,<br/>01</b> | <b>100<br/>,00</b> | <b>300<br/>,0</b> | <b>50,<br/>01</b> | <b>100<br/>,00</b> | <b>300<br/>,0</b> | <b>50,<br/>0</b> | <b>100<br/>,00</b> | <b>300<br/>,0</b> | <b>50,<br/>01</b> |

\* Ошибочно пропущенный фактор солевой поправки

[00254] Таблица 6-2. Композиции для составов таблеток MR  
MIN-101 16 мг и 64 мг

| Компози<br>ция                                                                     | 117055-08-1<br>16 мг Медленный |                     |                                  | 117055-08-2<br>64 мг<br>Медленный |                         |                                  | 117055-08-3<br>16 мг Быстрый |                         |                                  | 117055-08-4<br>64 мг Быстрый |                         |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
|                                                                                    | мг/<br>м                       | мг/<br>табл<br>етка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | мг/<br>м                          | мг/<br>таб<br>лет<br>ка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | мг/<br>м                     | мг/<br>таб<br>лет<br>ка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | мг/<br>м                     | мг/<br>таб<br>лет<br>ка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии |
| MIN-<br>101*                                                                       | 5,3<br>3                       | 16,0                | 2,6<br>7                         | 21,<br>33                         | 64,<br>0                | 10,<br>67                        | 5,3<br>3                     | 16,<br>0                | 2,6<br>7                         | 21,<br>33                    | 64,<br>0                | 10,<br>67                        |
| Гипроме<br>ллоза<br>K100LV<br>CR                                                   | 35,<br>00                      | 105,<br>0           | 17,<br>50                        | 35,<br>00                         | 105<br>,0               | 17,<br>50                        | -                            | -                       | -                                | -                            | -                       | -                                |
| Гипроме<br>ллоза<br>E50                                                            | -                              | -                   | -                                | -                                 | -                       | -                                | 20,<br>00                    | 60,<br>0                | 10,<br>00                        | 20,<br>0                     | 60,<br>0                | 10,<br>00                        |
| Микрокр<br>исталли<br>ческая<br>целлюло<br>за<br>PH102                             | 57,<br>67                      | 173,<br>0           | 28,<br>84                        | 41,<br>67                         | 125<br>,0               | 20,<br>84                        | 72,<br>67                    | 218<br>,0               | 36,<br>34                        | 56,<br>67                    | 170<br>,0               | 28,<br>34                        |
| Диоксид<br>кремния<br>коллоид<br>ный<br>безводн<br>ый,<br>Aerosil<br>200<br>Pharma | 1,0<br>0                       | 3,0                 | 0,5<br>0                         | 1,0<br>0                          | 3,0                     | 0,5<br>0                         | 1,0<br>0                     | 3,0                     | 0,5<br>0                         | 1,0<br>0                     | 3,0                     | 0,5<br>0                         |
| Стеарат                                                                            | 1,0                            | 3,0                 | 0,5                              | 1,0                               | 3,0                     | 0,5                              | 1,0                          | 3,0                     | 0,5                              | 1,0                          | 3,0                     | 0,5                              |

|                                  |                    |                   |                   |                    |                   |                   |                    |                   |                  |                    |                   |                   |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| магния                           | 0                  |                   | 0                 | 0                  |                   | 0                 | 0                  |                   | 0                | 0                  |                   | 0                 |
| <b>Общее<br/>количес<br/>тво</b> | <b>100<br/>,00</b> | <b>300,<br/>0</b> | <b>50,<br/>01</b> | <b>100<br/>,00</b> | <b>300<br/>,0</b> | <b>50,<br/>01</b> | <b>100<br/>,00</b> | <b>300<br/>,0</b> | <b>50,<br/>0</b> | <b>100<br/>,00</b> | <b>300<br/>,0</b> | <b>50,<br/>01</b> |

\* Ошибочно пропущенный фактор солевой поправки

[00255] Таблица 7. Композиции для составов таблеток MR MIN-101 16 мг и 64 мг

| Композиция                                               | 117055-11-1<br>16 мг Медленный |                   |                  | 117055-11-2<br>64 мг Медленный |                   |                  | 117055-11-3<br>16 мг Быстрый |                   |                  | 117055-11-4<br>64 мг Быстрый |                   |                  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|------------------------------|-------------------|------------------|------------------------------|-------------------|------------------|
|                                                          | мг/м                           | мг/таблетка       | г/на 50 г серии  | мг/м                           | мг/таблетка       | г/на 50 г серии  | мг/м                         | мг/таблетка       | г/на 50 г серии  | мг/м                         | мг/таблетка       | г/на 50 г серии  |
| MIN-101*                                                 | 6,4                            | 19,2              | 3,2              | 25,6                           | 76,8              | 12,8             | 6,4                          | 19,2              | 3,2              | 25,6                         | 76,8              | 12,8             |
| Гипроме ллоза K100LV CR                                  | 35,00                          | 105,0             | 17,5             | 35,0                           | 105,0             | 17,5             | -                            | -                 | -                | -                            | -                 | -                |
| Гипроме ллоза E50                                        | -                              | -                 | -                | -                              | -                 | -                | 20,0                         | 60,0              | 10,0             | 20,0                         | 60,0              | 10,0             |
| Маннит M200                                              | 56,6                           | 169,8             | 28,3             | 37,4                           | 112,2             | 18,7             | 71,6                         | 214,8             | 35,8             | 52,4                         | 157,2             | 26,2             |
| Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 1,0                            | 3,0               | 0,5              | 1,0                            | 3,0               | 0,5              | 1,0                          | 3,0               | 0,5              | 1,0                          | 3,0               | 0,5              |
| Стеарат магния                                           | 1,0                            | 3,0               | 0,5              | 1,0                            | 3,0               | 0,5              | 1,0                          | 3,0               | 0,5              | 1,0                          | 3,0               | 0,5              |
| <b>Общее<br/>количес<br/>тво</b>                         | <b>100<br/>,0</b>              | <b>300,<br/>0</b> | <b>50,<br/>0</b> | <b>100<br/>,0</b>              | <b>300<br/>,0</b> | <b>50,<br/>0</b> | <b>100<br/>,0</b>            | <b>300<br/>,0</b> | <b>50,<br/>0</b> | <b>100<br/>,0</b>            | <b>300<br/>,0</b> | <b>50,<br/>0</b> |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00256] Таблица 8. Композиции для составов таблеток MR MIN-  
101 16 мг и 64 мг

| Композиция                                               | 117055-13-1<br>16 мг Медленный |         |                  | 117055-13-2<br>64 мг Медленный |         |                  | 117055-13-3<br>64 мг Медленный |         |                  | 117055-13-4<br>64 мг Медленный |         |                  | 117055-13-5<br>16 мг Быстрый |         |                  | 117055-13-6<br>64 мг Быстрый |         |                  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|---------|------------------|--------------------------------|---------|------------------|--------------------------------|---------|------------------|--------------------------------|---------|------------------|------------------------------|---------|------------------|------------------------------|---------|------------------|
|                                                          | г/м                            | мг/табл | г/н а 50 г серии | г/м                            | мг/табл | г/н а 50 г серии | г/м                            | мг/табл | г/н а 50 г серии | г/м                            | мг/табл | г/н а 50 г серии | г/м                          | мг/табл | г/н а 50 г серии | г/м                          | мг/табл | г/н а 50 г серии |
| MIN-101*                                                 | 6,4                            | 19,2    | 3,20             | 25,8                           | 76,8    | 12,80            | 25,6                           | 76,8    | 12,8             | 25,6                           | 76,8    | 12,8             | 6,4                          | 19,2    | 3,2              | 25,6                         | 76,8    | 12,8             |
| Гипромеллоза K100LV CR                                   | 35,0                           | 105,0   | 17,50            | 35,0                           | 105,0   | 17,50            | 50,0                           | 150,0   | 25,0             | -                              | -       | -                | 20,0                         | 60,0    | 10,0             | 20,0                         | 60,0    | 10,0             |
| Гипромеллоза K4M CR                                      | -                              | -       | -                | -                              | -       | -                | -                              | -       | -                | 30,0                           | 90,0    | 15,0             | -                            | -       | -                | -                            | -       | -                |
| Маннит M200                                              | 25,3                           | 84,9    | 14,15            | 18,7                           | 56,1    | 9,35             | 22,4                           | 67,2    | 11,2             | 42,4                           | 127,2   | 21,2             | 71,6                         | 214,8   | 35,8             | 52,4                         | 157,2   | 26,2             |
| Микрокристаллическая целлюлоза PH102                     | 28,3                           | 84,9    | 14,15            | 18,7                           | 56,1    | 9,35             | -                              | -       | -                | -                              | -       | -                | -                            | -       | -                | -                            | -       | -                |
| Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 1,0                            | 3,0     | 0,50             | 1,0                            | 3,0     | 0,50             | 1,0                            | 3,0     | 0,5              | 1,0                            | 3,0     | 0,5              | 1,0                          | 3,0     | 0,5              | 1,0                          | 3,0     | 0,5              |
| Стеарат магния                                           | 1,0                            | 3,0     | 0,50             | 1,0                            | 3,0     | 0,50             | 1,0                            | 3,0     | 0,5              | 1,0                            | 3,0     | 0,5              | 1,0                          | 3,0     | 0,5              | 1,0                          | 3,0     | 0,5              |

|                     |           |           |           |           |           |           |           |           |          |           |           |          |           |           |          |               |           |          |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|---------------|-----------|----------|
| Общее<br>количество | 100<br>,0 | 300<br>,0 | 50,<br>00 | 100<br>,0 | 300<br>,0 | 50,<br>00 | 100<br>,0 | 300<br>,0 | 50,<br>0 | 100<br>,0 | 300<br>,0 | 50,<br>0 | 100<br>,0 | 300<br>,0 | 50,<br>0 | 10<br>0,<br>0 | 300<br>,0 | 50,<br>0 |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|---------------|-----------|----------|

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00257] Таблица 9. Композиции для составов таблеток MR MIN-101 64 мг

| Композиция                                               | 117055-17-1<br>64 мг Медленный |             |                 | 117055-17-2<br>64 мг Медленный |             |                 | 117055-17-3<br>64 мг Быстрый |             |                 | 117055-17-4<br>64 мг Быстрый |             |                 |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|-------------|-----------------|------------------------------|-------------|-----------------|------------------------------|-------------|-----------------|
|                                                          | мг/м                           | мг/таблетка | г/на 50 г серии | мг/м                           | мг/таблетка | г/на 50 г серии | мг/м                         | мг/таблетка | г/на 50 г серии | мг/м                         | мг/таблетка | г/на 50 г серии |
| MIN-101*                                                 | 25,60                          | 76,80       | 12,80           | 25,60                          | 76,80       | 12,80           | 25,60                        | 76,80       | 12,80           | 25,60                        | 76,80       | 12,80           |
| Гипромеллоза K100LV CR                                   | 50,00                          | 150,00      | 25,00           | 50,00                          | 150,00      | 25,00           | 20,00                        | 60,00       | 10,00           | 20,00                        | 60,00       | 10,00           |
| Маннит M200                                              | 13,44                          | 40,32       | 6,72            | 15,68                          | 47,04       | 7,84            | 31,44                        | 94,32       | 15,72           | 36,68                        | 110,04      | 18,34           |
| Микрокристаллическая целлюлоза PH102                     | 8,96                           | 26,88       | 4,48            | 6,72                           | 20,16       | 3,36            | 20,96                        | 62,88       | 10,48           | 15,72                        | 47,16       | 7,86            |
| Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 1,00                           | 3,00        | 0,50            | 1,00                           | 3,00        | 0,50            | 1,00                         | 3,00        | 0,50            | 1,00                         | 3,00        | 0,50            |
| Стеарат магния                                           | 1,00                           | 3,00        | 0,50            | 1,00                           | 3,00        | 0,50            | 1,00                         | 3,00        | 0,50            | 1,00                         | 3,00        | 0,50            |
| Общее количество                                         | 100,00                         | 300,00      | 50,00           | 100,00                         | 300,00      | 50,00           | 100,00                       | 300,00      | 50,00           | 100,00                       | 300,00      | 50,00           |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00258] Таблица 10. Композиции для составов таблеток MR MIN-101 16 мг и 64 мг

[illegible]





[00259] Таблица 11. Композиции для составов таблеток MR  
MIN-101 16 мг и 64 мг

| Композиция                                                                         | 117055-26-1<br>16 мг Медленный |                     |                                  | 117055-26-2<br>64 мг Медленный |                         |                                  | 117055-26-3<br>16 мг Быстрый |                         |                                  | 117055-26-3<br>64 мг Быстрый |                         |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
|                                                                                    | мг/м                           | мг/<br>табл<br>етка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | мг/м                           | мг/<br>таб<br>лет<br>ка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | мг/м                         | мг/<br>таб<br>лет<br>ка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | мг/м                         | мг/<br>таб<br>лет<br>ка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии |
| MIN-101*                                                                           | 6,40                           | 19,20               | 3,20                             | 25,6                           | 76,80                   | 12,80                            | 6,40                         | 19,20                   | 3,20                             | 25,60                        | 76,80                   | 12,80                            |
| Гипромел<br>лоза<br>K100LV<br>CR                                                   | 55,00                          | 165,00              | 27,50                            | 50,00                          | 150,00                  | 25,00                            | 27,00                        | 81,00                   | 13,50                            | 22,00                        | 66,00                   | 11,00                            |
| Маннит<br>M200                                                                     | 25,62                          | 76,66               | 12,81                            | 15,68                          | 47,04                   | 7,84                             | 45,22                        | 135,66                  | 22,61                            | 35,28                        | 105,84                  | 17,64                            |
| Микрокри<br>сталличе<br>ская<br>целлюлоз<br>а PH102                                | 10,98                          | 32,94               | 5,49                             | 6,72                           | 20,16                   | 3,36                             | 19,38                        | 58,04                   | 9,69                             | 15,12                        | 45,36                   | 7,56                             |
| Диоксид<br>кремния<br>коллоидн<br>ый<br>безводны<br>й,<br>Aerosil<br>200<br>Pharma | 1,00                           | 3,00                | 0,50                             | 1,00                           | 3,00                    | 0,50                             | 1,00                         | 3,00                    | 0,50                             | 1,00                         | 3,00                    | 0,50                             |
| Стеарат<br>магния                                                                  | 1,00                           | 3,00                | 0,50                             | 1,00                           | 3,00                    | 0,50                             | 1,00                         | 3,00                    | 0,50                             | 1,00                         | 3,00                    | 0,50                             |
| Общее<br>количест<br>во                                                            | 100,00                         | 300,00              | 50,00                            | 100,00                         | 300,00                  | 50,00                            | 100,00                       | 300,00                  | 50,00                            | 100,00                       | 300,00                  | 50,00                            |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00260] Таблица 12. Композиции для составов таблеток MR  
MIN-101 16 мг и 64 мг

| Композиция                                                              | 117055-30-1<br>64 мг Быстрый |                     |                                  | 117055-30-2<br>64 мг Быстрый |                     |                                  | 117055-30-3<br>16 мг Быстрый |                     |                                  | 117055-33-1<br>16 мг Медленный |                     |                                  | 117055-33-2<br>16 мг Медленный |                     |                                  | 117055-33-3<br>16 мг Медленный |                     |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------------------|
|                                                                         | г м/м                        | мг/<br>табл<br>етка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | г м/м                        | мг/<br>табл<br>етка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | г м/м                        | мг/<br>табл<br>етка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | г м/м                          | мг/<br>табл<br>етка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | г м/м                          | мг/<br>табл<br>етка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии | г м/м                          | мг/<br>табл<br>етка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>сер<br>ии |
| MIN-101*                                                                | 6,40                         | 19,2<br>0           | 3,2<br>0                         | 25,6<br>0                    | 76,8<br>0           | 12,<br>80                        | 6,40                         | 19,2<br>0           | 3,2<br>0                         | 6,4<br>0                       | 19,2<br>0           | 3,2<br>0                         | 25,6<br>0                      | 76,5<br>0           | 12,<br>80                        | 6,40<br>0                      | 19,2<br>0           | 3,2<br>0                         |
| Гипромеллоз<br>а K100LV CR                                              | 27,00                        | 81,0<br>0           | 13,<br>50                        | 22,0<br>0                    | 66,0<br>0           | 11,<br>00                        | 30,0<br>0                    | 90,0<br>0           | 15,<br>00                        | 55,<br>00                      | 165,<br>00          | 27,<br>50                        | 50,0<br>00                     | 150,<br>00          | 25,<br>00                        | 58,0<br>0                      | 174,<br>00          | 29,<br>00                        |
| Маннит M200                                                             | 45,22                        | 135,<br>66          | 22,<br>61                        | 35,2<br>8                    | 105,<br>84          | 17,<br>64                        | 43,1<br>2                    | 129,<br>36          | 21,<br>56                        | 25,<br>62                      | 76,8<br>6           | 12,<br>81                        | 15,8<br>8                      | 47,0<br>4           | 7,8<br>4                         | 23,5<br>2                      | 70,5<br>6           | 11,<br>76                        |
| Микрокрита<br>лическая<br>целлюлоза<br>PH102                            | 19,38                        | 58,1<br>4           | 9,6<br>9                         | 15,1<br>2                    | 45,3<br>6           | 7,5<br>6                         | 18,4<br>8                    | 55,4<br>4           | 9,2<br>4                         | 10,<br>98                      | 32,9<br>4           | 5,4<br>9                         | 6,72<br>6                      | 20,1<br>6           | 3,3<br>6                         | 10,0<br>8                      | 30,2<br>4           | 5,0<br>4                         |
| Диоксид<br>кремния<br>коллоидный<br>безводный,<br>Aerosil 200<br>Pharma | 1,00                         | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,00                         | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,00                         | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,0<br>0                       | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,00                           | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,00                           | 3,00                | 0,5<br>0                         |
| Стеарат<br>магния                                                       | 1,00                         | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,00                         | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,00                         | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,0<br>0                       | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,00                           | 3,00                | 0,5<br>0                         | 1,00                           | 3,00                | 0,5<br>0                         |
| Общее                                                                   | 100,00                       | 300,<br>0           | 50,<br>0                         | 100,<br>0                    | 300,<br>0           | 50,<br>0                         | 100,<br>0                    | 300,<br>0           | 50,<br>0                         | 100<br>0                       | 300,<br>0           | 50,<br>0                         | 100,<br>0                      | 300,<br>0           | 50,<br>0                         | 100,<br>0                      | 300,<br>0           | 50,<br>0                         |

|            |  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| количество |  | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | ,0 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 | 00 |
|------------|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00261] Таблица 13. Композиции для составов таблеток MR MIN-101 16 мг и 64 мг

| Композиция                                               | 117055-38-1<br>16 мг Медленный |                 |                              | 117055-38-2<br>64 мг Медленный |                 |                              | 117055-38-3<br>16 мг Быстрый |                 |                              | 117055-38-4<br>64 мг Быстрый |                 |                              |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
|                                                          | г/м                            | мг/<br>таблетка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>серии | г/м                            | мг/<br>таблетка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>серии | г/м                          | мг/<br>таблетка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>серии | г/м                          | мг/<br>таблетка | г/н<br>а<br>50<br>г<br>серии |
| MIN-101*                                                 | 6,40                           | 19,20           | 3,20                         | 25,6                           | 76,80           | 12,80                        | 6,40                         | 19,20           | 3,20                         | 25,60                        | 76,80           | 12,80                        |
| Гипромеллоза K100LV CR                                   | 40,00                          | 120,00          | 20,00                        | 45,00                          | 135,00          | 22,50                        | 25,00                        | 75,00           | 12,50                        | 20,00                        | 60,00           | 10,00                        |
| Маннит M200                                              | 36,47                          | 109,41          | 18,24                        | 19,53                          | 58,59           | 9,77                         | 46,97                        | 140,91          | 23,49                        | 37,03                        | 111,09          | 18,52                        |
| Микрокристаллическая целлюлоза PH102                     | 15,63                          | 46,89           | 7,82                         | 8,37                           | 25,11           | 4,19                         | 20,13                        | 60,39           | 10,07                        | 15,87                        | 47,61           | 7,94                         |
| Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 0,50                           | 1,50            | 0,25                         | 0,50                           | 1,50            | 0,25                         | 0,50                         | 1,50            | 0,25                         | 0,50                         | 1,50            | 0,25                         |
| Стеарат магния                                           | 1,00                           | 3,00            | 0,50                         | 1,00                           | 3,00            | 0,50                         | 1,00                         | 3,00            | 0,50                         | 1,00                         | 3,00            | 0,50                         |
| Общее количество                                         | 100,00                         | 300,00          | 50,01                        | 100,00                         | 300,00          | 50,01                        | 100,00                       | 300,00          | 50,01                        | 100,00                       | 300,00          | 50,01                        |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00262] Таблица 14. Аналитическое исследование для составов таблеток MR MIN-101 64 мг (64 мг медленный из Эксперимента 9)

| <b>Эксперимент</b>                                                                          | <b>Среднее процентное отношение заявленного содержания (%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 2-часовое время автоматической работы (прохождение через фильтр с нисходящим током 10 мкм)  | 30,3%                                                          |
| 2-часовое время ручной работы без фильтрования                                              | 30,9%                                                          |
| 19-часовое время автоматической работы (прохождение через фильтр с нисходящим током 10 мкм) | 82,0%                                                          |
| 19-часовое время ручной работы без фильтрования                                             | 82,6%                                                          |
| 19-часовое время ручной работы с центрифугированием                                         | 82,2%                                                          |
| 19-часовое время ручной работы с фильтрованием через 0,45 мкм шприцевой фильтр ПТФЭ         | 82,8%                                                          |

[00263] Таблица 15. Композиции для составов таблеток MR MIN-101 64 мг

| <b>Композиция</b>                                        | <b>117055-46-1; 64 мг Медленный</b> |                    |                        |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------|
|                                                          | <b>гм/м</b>                         | <b>мг/таблетка</b> | <b>г/на 50 г серии</b> |
| MIN-101*                                                 | 25,6                                | 76,80              | 12,80                  |
| Гипромеллоза K100LV CR                                   | 45,00                               | 135,00             | 22,50                  |
| Маннит M200                                              | 19,53                               | 58,59              | 9,77                   |
| Микрокристаллическая целлюлоза PH102                     | 8,37                                | 25,11              | 4,19                   |
| Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 0,50                                | 1,50               | 0,25                   |
| Стеарат магния                                           | 1,00                                | 3,00               | 0,50                   |
| <b>Общее количество</b>                                  | <b>100,00</b>                       | <b>300,00</b>      | <b>50,01</b>           |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00264] Таблица 16. Композиции для составов таблеток MR MIN-101 16 мг и 64 мг

| Композиция                                               | 117055-48-1<br>16 мг Медленный |             |                  | 117055-48-2<br>64 мг Медленный |             |                  | 117055-48-3<br>16 мг Быстрый |             |                  | 117055-48-4<br>64 мг Быстрый |             |                  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|------------------|--------------------------------|-------------|------------------|------------------------------|-------------|------------------|------------------------------|-------------|------------------|
|                                                          | г/м                            | мг/таблетка | г/н а 50 г серии | г/м                            | мг/таблетка | г/н а 50 г серии | г/м                          | мг/таблетка | г/н а 50 г серии | г/м                          | мг/таблетка | г/н а 50 г серии |
| MIN-101*                                                 | 6,40                           | 19,20       | 3,20             | 25,60                          | 76,80       | 12,80            | 6,40                         | 19,20       | 3,20             | 25,60                        | 76,80       | 12,80            |
| Гипромеллоза K100LV CR                                   | 55,00                          | 165,00      | 27,50            | 50,00                          | 150,00      | 25,000           | 25,00                        | 75,00       | 12,50            | 20,00                        | 60,00       | 10,00            |
| Маннит M200                                              | 25,97                          | 77,91       | 12,99            | 16,03                          | 48,09       | 8,02             | 46,97                        | 140,91      | 23,49            | 37,03                        | 111,09      | 18,52            |
| Микрокристаллическая целлюлоза PH102                     | 11,13                          | 33,39       | 5,57             | 6,87                           | 20,61       | 3,44             | 20,13                        | 60,39       | 10,07            | 15,87                        | 47,61       | 7,94             |
| Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 0,50                           | 1,50        | 0,25             | 0,50                           | 1,50        | 0,25             | 0,50                         | 1,50        | 0,25             | 0,50                         | 1,50        | 0,25             |
| Стеарат магния                                           | 1,00                           | 3,00        | 0,50             | 1,00                           | 3,00        | 0,50             | 1,00                         | 3,00        | 0,50             | 1,00                         | 3,00        | 0,50             |
| Общее количество                                         | 100,00                         | 300,00      | 50,01            | 100,00                         | 300,00      | 50,01            | 100,00                       | 300,00      | 50,01            | 100,00                       | 300,00      | 50,01            |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00265] Таблица 17. Композиции для составов таблеток MR MIN-101 16 мг и 64 мг

| Композиция | 117055-52-1<br>16 мг Медленный | 117055-52-2<br>64 мг Медленный |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|
|------------|--------------------------------|--------------------------------|

|                                                          | г/м           | мг/таблетка   | г/на 50 г серии | г/м           | мг/таблетка   | г/на 50 г серии |
|----------------------------------------------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|
| MIN-101*                                                 | 6,40          | 19,20         | 3,20            | 25,60         | 76,80         | 12,80           |
| Гипромеллоза K4M CR                                      | 36,00         | 108,00        | 18,00           | 30,00         | 90,00         | 15,00           |
| Микрокристаллическая целлюлоза PH102                     | 36,10         | 108,30        | 18,05           | 22,90         | 68,70         | 11,45           |
| Лактоза Fastflo 316                                      | 20,00         | 60,00         | 10,00           | 20,00         | 60,00         | 10,00           |
| Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 0,50          | 1,50          | 0,25            | 0,50          | 1,50          | 0,25            |
| Стеарат магния                                           | 1,00          | 3,00          | 0,50            | 1,00          | 3,00          | 0,50            |
| <b>Общее количество</b>                                  | <b>100,00</b> | <b>300,00</b> | <b>50,00</b>    | <b>100,00</b> | <b>300,00</b> | <b>50,01</b>    |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00266] Таблица 18. Композиции для составов таблеток MR MIN-101 16 мг и 64 мг

| Композиция                                               | 117055-54-1 64 мг Быстрый |             |                 | 117055-54-2 16 мг Быстрый |             |                 | 117055-54-3 16 мг Быстрый |             |                 |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|-----------------|---------------------------|-------------|-----------------|---------------------------|-------------|-----------------|
|                                                          | г/м                       | мг/таблетка | г/на 50 г серии | г/м                       | мг/таблетка | г/на 50 г серии | г/м                       | мг/таблетка | г/на 50 г серии |
| MIN-101*                                                 | 25,60                     | 76,80       | 12,80           | 6,40                      | 19,20       | 3,20            | 6,40                      | 19,20       | 3,20            |
| Гипромеллоза K100LV CR                                   | 30,00                     | 90,00       | 15,00           | 36,00                     | 108,00      | 18,00           | 30,00                     | 90,00       | 15,00           |
| Гипромеллоза K4M CR                                      | –                         | –           | –               | –                         | –           | –               | 6,00                      | 18,00       | 3,00            |
| Микрокристаллическая целлюлоза PH102                     | 22,90                     | 68,70       | 11,45           | 36,10                     | 108,30      | 18,05           | 36,10                     | 108,30      | 18,05           |
| Лактоза Fastflo 316                                      | 20,00                     | 60,00       | 10,00           | 20,00                     | 50,00       | 10,00           | 20,00                     | 60,00       | 10,00           |
| Диоксид кремния коллоидный безводный, Aerosil 200 Pharma | 0,50                      | 1,50        | 0,25            | 0,50                      | 1,50        | 0,25            | 0,50                      | 1,50        | 0,25            |



|                             |                    |               |                   |                    |               |                   |                    |               |                   |
|-----------------------------|--------------------|---------------|-------------------|--------------------|---------------|-------------------|--------------------|---------------|-------------------|
| Стеарат<br>магния           | 1,00               | 3,00          | 0,50              | 1,00               | 3,00          | 0,50              | 1,00               | 3,00          | 0,50              |
| <b>Общее<br/>количество</b> | <b>100,<br/>00</b> | <b>300,00</b> | <b>50,0<br/>0</b> | <b>100,<br/>00</b> | <b>300,00</b> | <b>50,0<br/>0</b> | <b>100,<br/>00</b> | <b>300,00</b> | <b>50,0<br/>0</b> |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00267] Таблица 19. Композиции для составов таблеток MR  
MIN-101 16 мг и 64 мг

[illegible]

|                                                                  |            |            |           |            |            |           |            |            |           |           |            |           |            |            |           |            |            |           |
|------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
| кремни<br>я<br>коллоидный<br>безводный,<br>Aerosil 200<br>Pharma |            |            |           |            |            |           |            |            |           |           |            |           |            |            |           |            |            |           |
| Стеарат<br>магния                                                | 1,00       | 3,00       | 0,50      | 1,00       | 3,00       | 0,50      | 1,00       | 3,00       | 0,50      | 1,00      | 3,00       | 0,50      | 1,00       | 3,00       | 0,50      | 1,00       | 3,00       | 0,50      |
| Общее<br>количество                                              | 100,<br>00 | 300,<br>00 | 50,0<br>0 | 100,<br>00 | 300,<br>00 | 50,0<br>0 | 100,<br>00 | 300,<br>00 | 50,0<br>0 | 100,<br>0 | 300,<br>00 | 50,0<br>0 | 100,<br>00 | 300,<br>00 | 50,0<br>0 | 100,<br>00 | 300,<br>00 | 50,0<br>0 |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

[00268] Таблица 20. Состав на серию для стандартных таблеток SR MIN-101

| Компонент                                          | Функция                           | %м/м                     | мг/таблетка   | г/на 200 г серии (до 1333 таблеток) |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------|-------------------------------------|
| <b>Интрагранулярная смесь</b>                      |                                   |                          |               |                                     |
| MIN-101 лекарственное вещество <sup>1</sup>        | Лекарственное вещество            | 6,40                     | 9,60          | 12,80                               |
| Kolliwax HCO                                       | Скользящее вещество               | 20,00                    | 30,00         | 40,00                               |
| Лактоза (Pharmatose 200)                           | Наполнитель                       | 58,93                    | 88,40         | 117,86                              |
| Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur 101)       | Наполнитель                       | 10,00                    | 15,00         | 20,00                               |
| Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)                    | Связующее вещество                | 2,80                     | 4,20          | 5,60                                |
| Диоксид кремния коллоидный безводный (Aerosil 200) | Глидant                           | 0,13                     | 0,20          | 0,26                                |
| Лимонной кислоты моногидрат                        | Регулятор pH                      | 0,67                     | 1,00          | 1,34                                |
| Стерильная вода для орошения <sup>2</sup>          | Вспомогательное вещество процесса | в достаточном количестве | –             | –                                   |
| <b>Промежуточное количество</b>                    | –                                 | <b>98,93</b>             | <b>148,40</b> | <b>197,86</b>                       |
| <b>Экстрагранулярная смесь<sup>3</sup></b>         |                                   |                          |               |                                     |
| Стеарат магния (Nuqual)                            | Скользящее вещество               | 1,07                     | 1,60          | 2,14                                |
| <b>Масса ядра таблетки</b>                         | –                                 | <b>100,00</b>            | <b>150,00</b> | <b>200,00</b>                       |

<sup>1</sup> Фактор превращения соли 1,2, т.е. 9,60 мг формы лекарственного средства гидрохлорида MIN-101 эквивалентны 8,0 мг свободного основания MIN-101

<sup>2</sup> Стерильную воду для орошения использовали для влажного гранулирования и удаляли во время стадии сушки

<sup>3</sup> Конечную экстрагранулярную смесь для таблетирования рассчитывали на основании выхода доступной интрагранулярной

смеси

[00269] Таблица 21. Композиции для составов таблеток MR  
MIN-101 16 мг и 64 мг (разработка производственного процесса)

| Композиция                                                              | 117055-60<br>64 мг Быстрый |                     |                               | 117055-61<br>16 мг Быстрый |                     |                               | 117055-62<br>64 мг Медленный |                     |                               | 117055-63<br>16 мг Медленный |                     |                               | 117055-64<br>40 мг Средний |                     |                       |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------|
|                                                                         | %,<br>м/м                  | мг/<br>табл<br>етка | г/на<br>100<br>г<br>сери<br>и | %,<br>м/м                  | мг/<br>табл<br>етка | г/на<br>100<br>г<br>сери<br>и | %,<br>м/м                    | мг/<br>табл<br>етка | г/на<br>100<br>г<br>сери<br>и | %,<br>м/м                    | мг/<br>табл<br>етка | г/на<br>100<br>г<br>сери<br>и | %,<br>м/м                  | мг/<br>табл<br>етка | г/на<br>100 г<br>сери |
| MIN-101*                                                                | 25,6<br>0                  | 76,8<br>0           | 25,6<br>0                     | 6,40                       | 19,2<br>0           | 6,40                          | 25,6<br>0                    | 76,8<br>0           | 25,6<br>0                     | 6,40                         | 19,20               | 6,40                          | 16,0<br>0                  | 48,00               | 16,00                 |
| Гипромеллоза<br>K100LV CR                                               | 30,0<br>0                  | 90,0<br>0           | 30,0<br>0                     | 36,0<br>0                  | 108,<br>00          | 36,0<br>0                     | 6,00                         | 18,0<br>0           | 6,00                          | 12,00                        | 36,00               | 12,0<br>0                     | 21,0<br>0                  | 63,00               | 21,00                 |
| Гипромеллоза<br>K4M CR                                                  | -                          | -                   | -                             | -                          | -                   | -                             | 24,0<br>0                    | 72,0<br>0           | 24,0<br>0                     | 24,00                        | 72,00               | 24,0<br>0                     | 12,0<br>0                  | 36,00               | 12,00                 |
| Микрокристалли<br>ческая<br>целлюлоза<br>PH102                          | 22,9<br>0                  | 68,7<br>0           | 22,9<br>0                     | 36,1<br>0                  | 108,<br>3           | 36,1<br>0                     | 22,9<br>0                    | 68,7<br>0           | 22,9<br>0                     | 36,10                        | 108,3               | 36,1<br>0                     | 29,5<br>0                  | 88,50               | 29,50                 |
| Лактоза<br>Fastflo 316                                                  | 20,0<br>0                  | 60,0<br>0           | 20,0<br>0                     | 20,0<br>0                  | 60,0<br>0           | 20,0<br>0                     | 20,0<br>0                    | 60,0<br>0           | 20,0<br>0                     | 20,00                        | 60,00               | 20,0<br>0                     | 20,0<br>0                  | 60,00               | 20,00                 |
| Диоксид<br>кремния<br>коллоидный<br>безводный,<br>Aerosil 200<br>Pharma | 0,50                       | 1,50                | 0,50                          | 0,50                       | 1,50                | 0,50                          | 0,50                         | 1,50                | 0,50                          | 0,50                         | 1,50                | 0,50                          | 0,50                       | 1,50                | 0,50                  |
| Стеарат магния                                                          | 1,00                       | 3,00                | 1,00                          | 1,00                       | 3,00                | 1,00                          | 1,00                         | 3,00                | 1,00                          | 1,00                         | 3,00                | 1,00                          | 1,00                       | 3,00                | 1,00                  |
| <b>Общее<br/>количество</b>                                             | <b>100,<br/>00</b>         | <b>300,<br/>00</b>  | <b>100,<br/>00</b>            | <b>100,<br/>00</b>         | <b>300,<br/>00</b>  | <b>100,<br/>00</b>            | <b>100,<br/>00</b>           | <b>300,<br/>00</b>  | <b>100,<br/>00</b>            | <b>100,0</b>                 | <b>300,0</b>        | <b>100,<br/>00</b>            | <b>100,<br/>00</b>         | <b>300,0</b>        | <b>100,0</b>          |

\* Применяемый фактор солевой поправки 1,2.

Пример 4: Получение Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O

[00270] 2-((1-(2-(4-Фторфенил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)метил)изоиндолин-1-он, т.е. свободное основание Соединения (I) растворяют в ацетоне и отфильтровывают через аморфное вулканическое стекло, т.е. Перлит® для удаления любых посторонних примесей. К данному раствору добавляют 2 моль/л водный раствор хлористоводородной кислоты, т.е. 2N HCl. Смесь охлаждают при перемешивании в течение нескольких часов и неочищенные кристаллы соли хлористоводородной кислоты Соединения (I) отфильтровывают и высушивают при пониженном давлении. Неочищенные кристаллы затем очищают с помощью нагревания неочищенного материала в ацетоне и деионизированной воде и перемешивания в течение нескольких часов. Посторонние вещества затем удаляют с помощью фильтрования и затем дополнительное количество ацетона добавляют к фильтрату. Смесь охлаждают, и кристаллы отфильтровывают, и высушивают при пониженном давлении с получением Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

Пример 5: Порошковая рентгеновская дифракция Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O

[00271] Рентгеновскую дифрактометрию проводили с использованием RIGAKU, RINT 2500. Порошковая рентгеновская дифракция Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O показана на Фигуре 11.

Пример 6: ИК-спектр поглощения Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O

[00272] Инфракрасную (ИК) абсорбционную спектрометрию осуществляли с использованием Perkin-Elmer, Paragon1000. ИК-спектр Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O измеряли с помощью метода дисков хлорида калия, как показано на Фигуре 12. Основные волновые числа поглощения и их определение заключаются в следующем:

[00273] **Таблица 22.** Определения Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O ИК-спектр

| Волновое число (см <sup>-1</sup> ) | Определение             |
|------------------------------------|-------------------------|
| 2916                               | C-H валентное колебание |



|            |                         |
|------------|-------------------------|
| 1684, 1665 | C=O валентное колебание |
| 1594       | Бензольное кольцо       |
| 1235       | C-F валентное колебание |

Пример 7: Спектрометрия ядерного магнитного резонанса Формы

(А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O

[00274] <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр и <sup>13</sup>C-ЯМР-спектр Формы (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O, измеренный в d<sub>6</sub>-диметилсульфоксиде, показан на Фигуре 13 и Фигуре 14, соответственно.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ПУТЕМ ССЫЛКИ

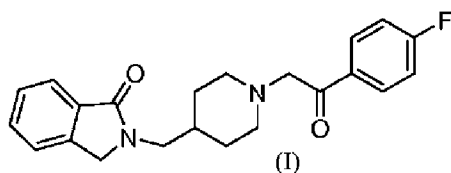
[00275] Полное раскрытие каждого из патентных документов и научных статей, упомянутых в настоящем описании, включено посредством ссылки во всех отношениях.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00276] Раскрытие заявки может быть осуществлено в других конкретных формах без отхода от сущности или его существенных признаков. Поэтому приведенные выше варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях иллюстративными, а не ограничивающими раскрытие заявки, описанной в настоящем документе. Объем раскрытия заявки таким образом определяется прилагаемой формулой изобретения, а не предшествующим описанием, и все изменения, которые находятся в пределах значения и диапазона эквивалентности формулы изобретения, должны считаться охваченными ее объемом.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кристаллическая форма Соединения (I);



содержащая полиморфную форму (А) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O и в которой форма (А) имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по меньшей мере, с одним основным пиком по существу подобным, по меньшей мере, одному основному пику, показанному на Фигуре 11.

2. Кристаллическая форма по п.1, в которой форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6 и 14,3°2θ с использованием излучения Cu Kα.

3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, в которой форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3 и 14,7°2θ с использованием излучения Cu Kα.

4. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1-3, в которой форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3 и 27,5°2θ с использованием излучения Cu Kα.

5. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1-4, в которой форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3, 14,7 и 27,5°2θ с использованием излучения Cu Kα.

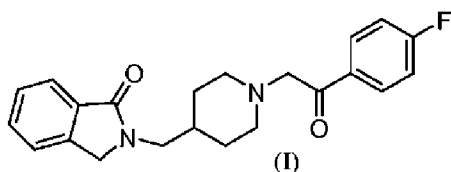
6. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1-5, в которой форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3, 14,7, 18,6 и 27,5°2θ с использованием излучения Cu Kα.

7. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1-6, в которой форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 14,3, 14,7, 14,9, 18,6, 27,5 и 30,1°2θ с использованием излучения Cu Kα.

8. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1-7, в которой форма (А) имеет пики порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 7,6, 11,2, 14,3, 14,7, 14,9, 18,6, 22,0,

25,9, 27,5 и 30,1°2 $\theta$  с использованием излучения Cu K $\alpha$ .

9. Фармацевтический состав, содержащий Соединение (I);



в котором состав содержит модификатор высвобождения, который обеспечивает максимальную концентрацию ( $C_{\max}$ ) в плазме Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O ниже 50 нг/мл, когда дозу приблизительно 1-100 мг состава вводят человеку.

10. Фармацевтический состав по п.9, в котором Соединение (I) присутствует в виде полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

11. Фармацевтический состав по п.10, содержащий приблизительно 10-75 мг Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

12. Фармацевтический состав по п.10, содержащий приблизительно 15-65 мг Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

13. Фармацевтический состав по п.10, содержащий приблизительно 16 мг, приблизительно 32 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 64 мг Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O.

14. Фармацевтический состав по п.10, в котором модификатор высвобождения представляет собой гипромеллозу.

15. Фармацевтический состав по пп.9-14, дополнительно содержащий наполнитель, глидант и смазывающее вещество.

16. Фармацевтический состав по п.15, в котором наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, лактозу или их комбинацию.

17. Фармацевтический состав по п.15, в котором глидант представляет собой безводный коллоидный диоксид кремния.

18. Фармацевтический состав по п.15, в котором смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, Kolliwax HCO,

стеарилфумарат натрия или их комбинацию.

19. Фармацевтический состав по пп.9-18, который обеспечивает максимальную концентрацию ( $C_{\max}$ ) в плазме BFB-520 ниже 10,0 нг/мл, предпочтительно ниже 5,0 нг/мл.

20. Фармацевтический состав по пп.9-19, который обеспечивает максимальную концентрацию ( $C_{\max}$ ) в плазме BFB-999 ниже 5,0 нг/мл.

21. Фармацевтический состав по пп.9-20, который обеспечивает значение AUC Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O ниже 400 ч\*нг/мл.

22. Фармацевтический состав по пп.9-21, который обеспечивает значение AUC BFB-520 ниже 40 ч\*нг/мл.

23. Фармацевтический состав по пп.9-22, который обеспечивает значение AUC BFB-999 ниже 40 ч\*нг/мл.

24. Фармацевтический состав по пп.9-23, который пригоден для длительного применения.

25. Фармацевтический состав по любому одному из пп.9-24, который находится в форме с немедленным высвобождением.

26. Фармацевтический состав по пп.9-25, который находится в форме с контролируемым высвобождением.

27. Фармацевтический состав по пп.9-26, в котором по существу все из введенных доз Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O высвобождаются из фармацевтического состава более 16-24 часов.

28. Способ лечения психоневрологического заболевания или нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по пп.9-27 объекту, нуждающемуся в таком лечении.

29. Способ по п.28, в котором психоневрологическое заболевание или нарушение представляет собой шизофрению.

30. Способ по п.28 или 21, в котором фармацевтический состав вводят один раз в день.

31. Способ по любому одному из пп.28-30, в котором вводимое количество Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O находится в диапазоне приблизительно 1-100 мг.

32. Способ по п.31, в котором вводимое количество Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O находится в диапазоне приблизительно 10–75 мг.

33. Способ по п.32, в котором вводимое количество Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O находится в диапазоне приблизительно 15–65 мг.

34. Способ по п.31, в котором вводимое количество Соединения (I) или полиморфной формы (A) Соединения (I)·HCl·2H<sub>2</sub>O составляет приблизительно 16 мг, приблизительно 32 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 64 мг.

35. Способ по п.28, в котором, по меньшей мере, один симптом шизофрении лечится или смягчается.

36. Способ по п.35, в котором симптом связан с негативными и/или позитивными симптомами шизофрении, когнитивной функцией, архитектурой и непрерывностью сна и социальным функционированием.

37. Способ по п.28, в котором, по меньшей мере, одно состояние или нарушение, связанное с депрессией, лечится.38. Способ лечения расстройства сна, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по пп.9–37 объекту, нуждающемуся в таком лечении.

39. Способ по п.38, в котором, по меньшей мере, один аспект расстройства сна лечится или смягчается.

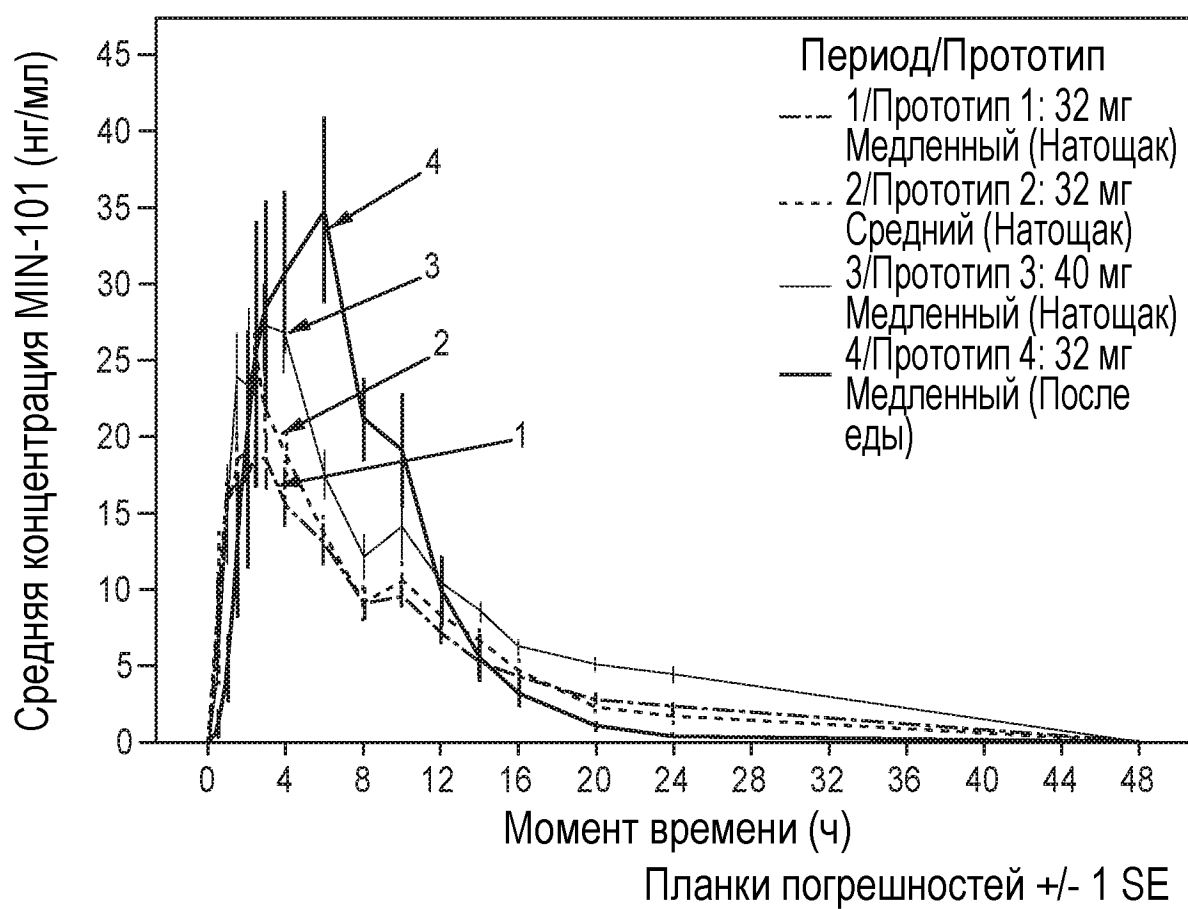
40. Способ по п.39, в котором, по меньшей мере, один аспект расстройства сна выбран из времени периода сна, одного или более сегментов времени периода сна, общей непрерывности сна и архитектуры сна.

41. Способ по п.38, в котором расстройство сна связано с шизофренией.

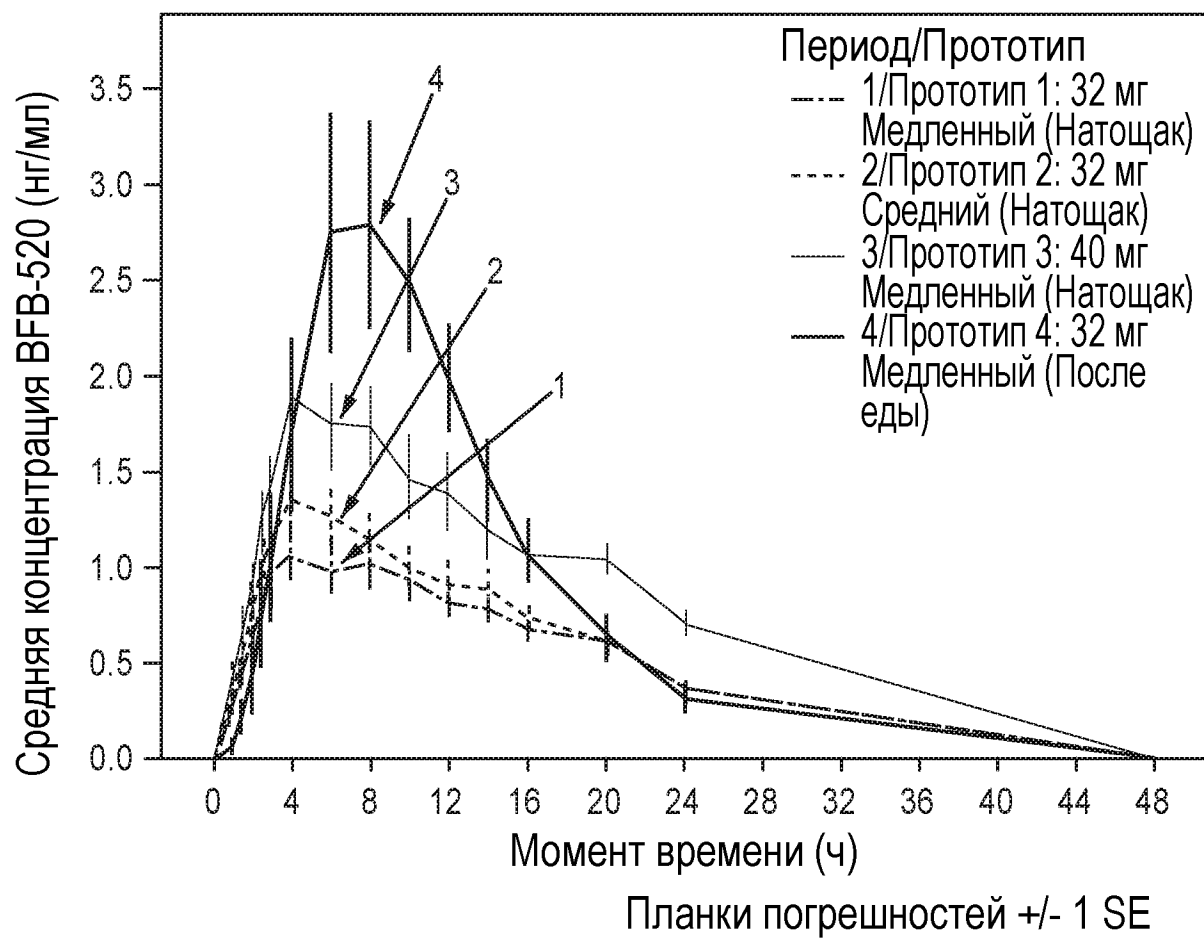
42. Набор, содержащий фармацевтический состав по пп.9–41 и инструкции по применению.

По доверенности

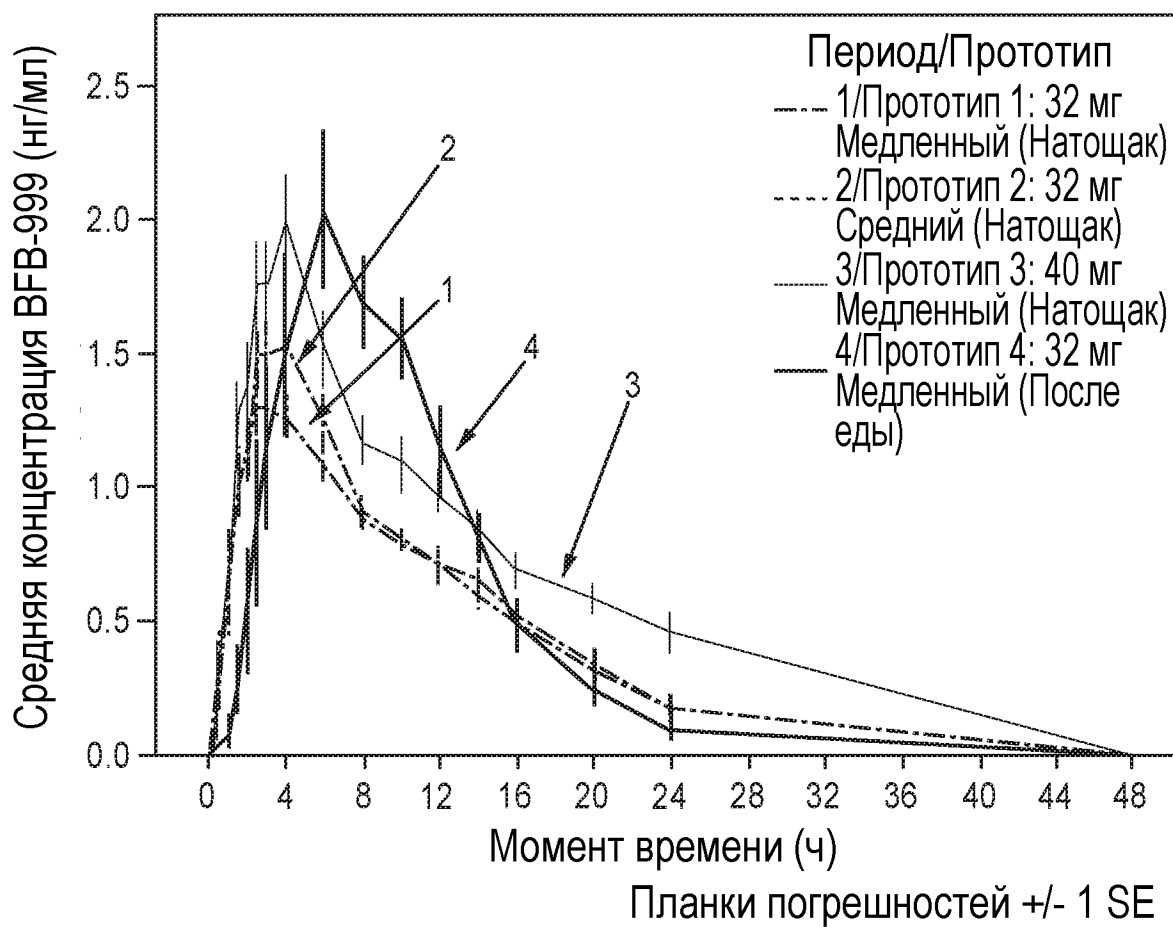
ФИГ. 1



ФИГ. 2

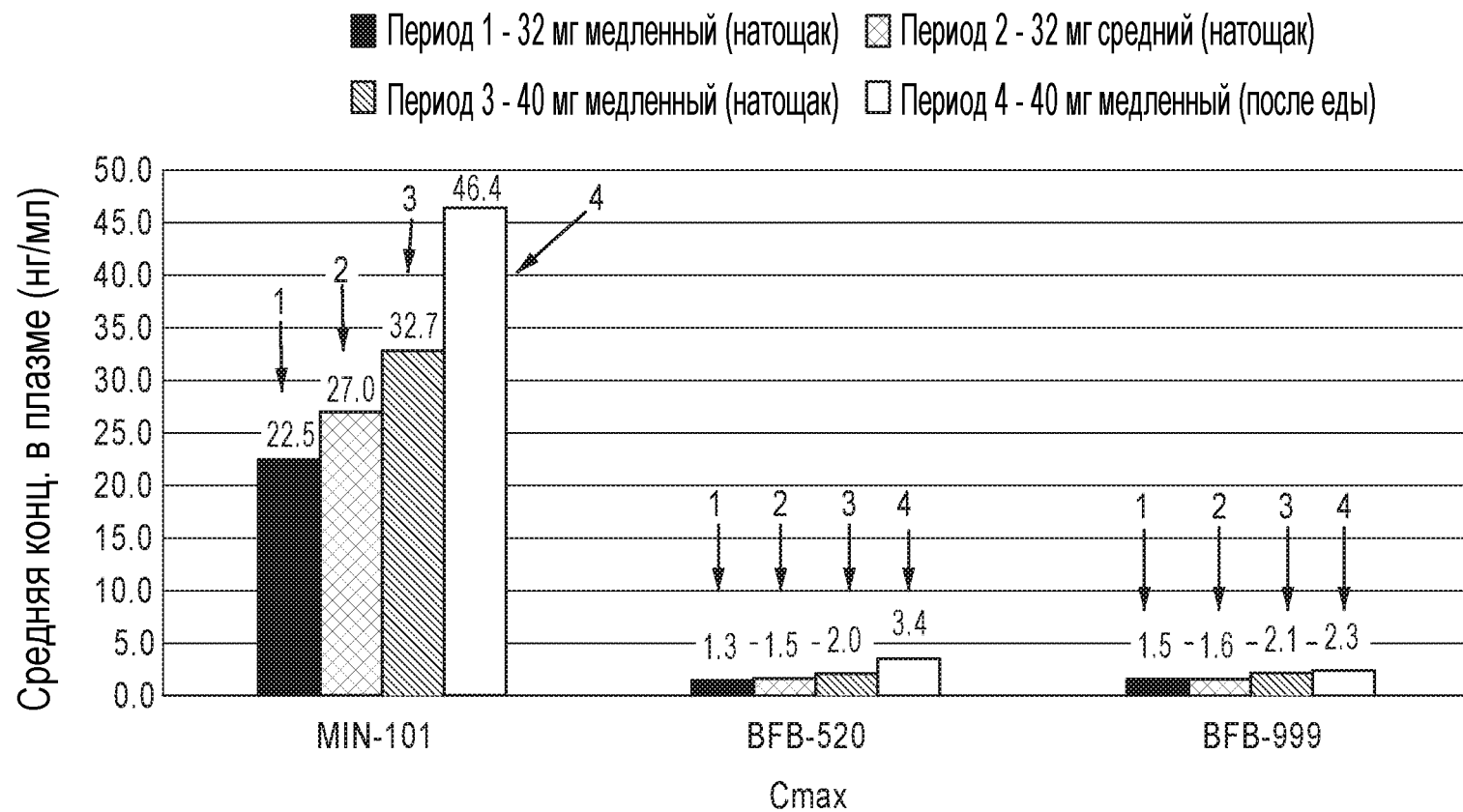


ФИГ. 3

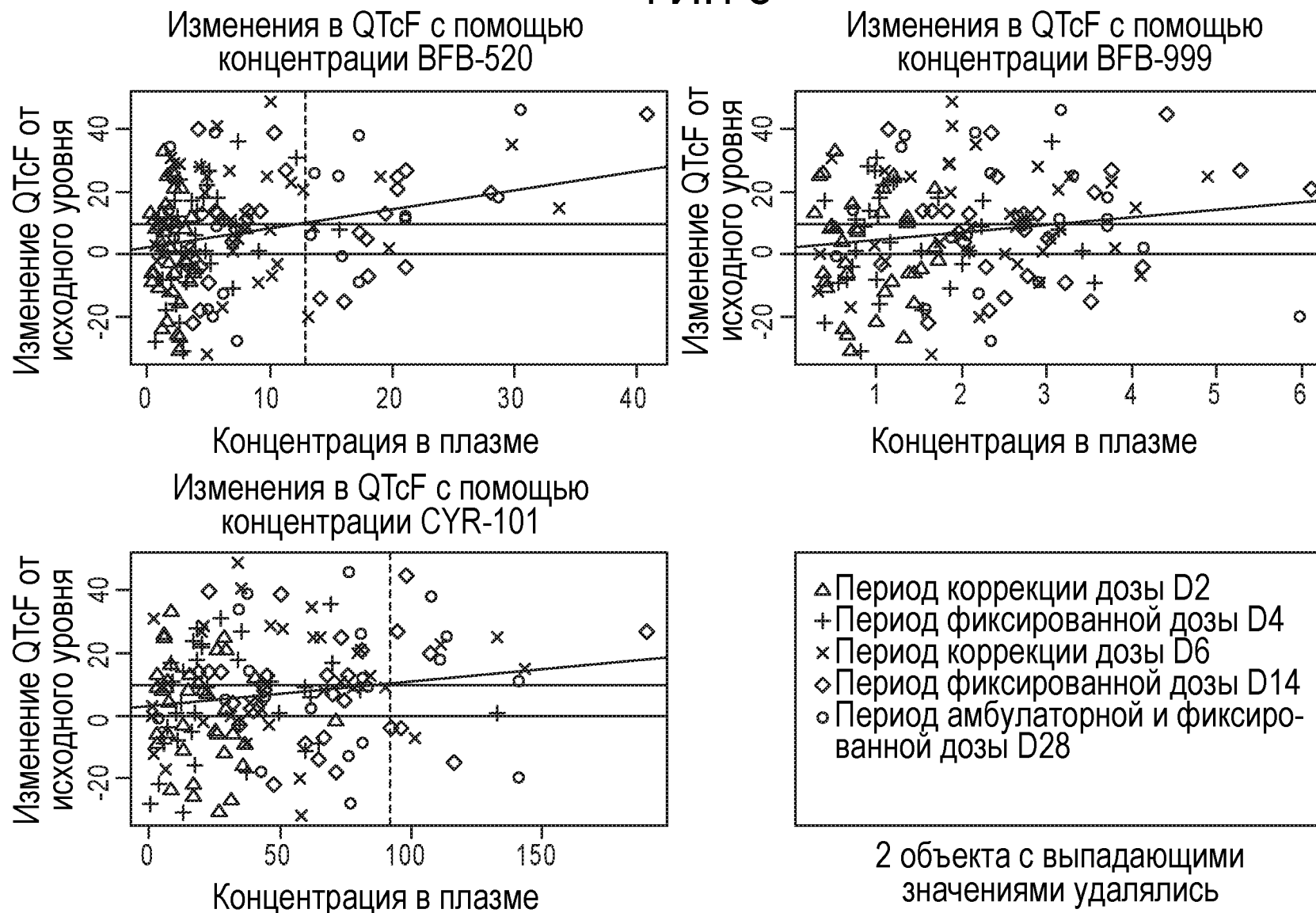




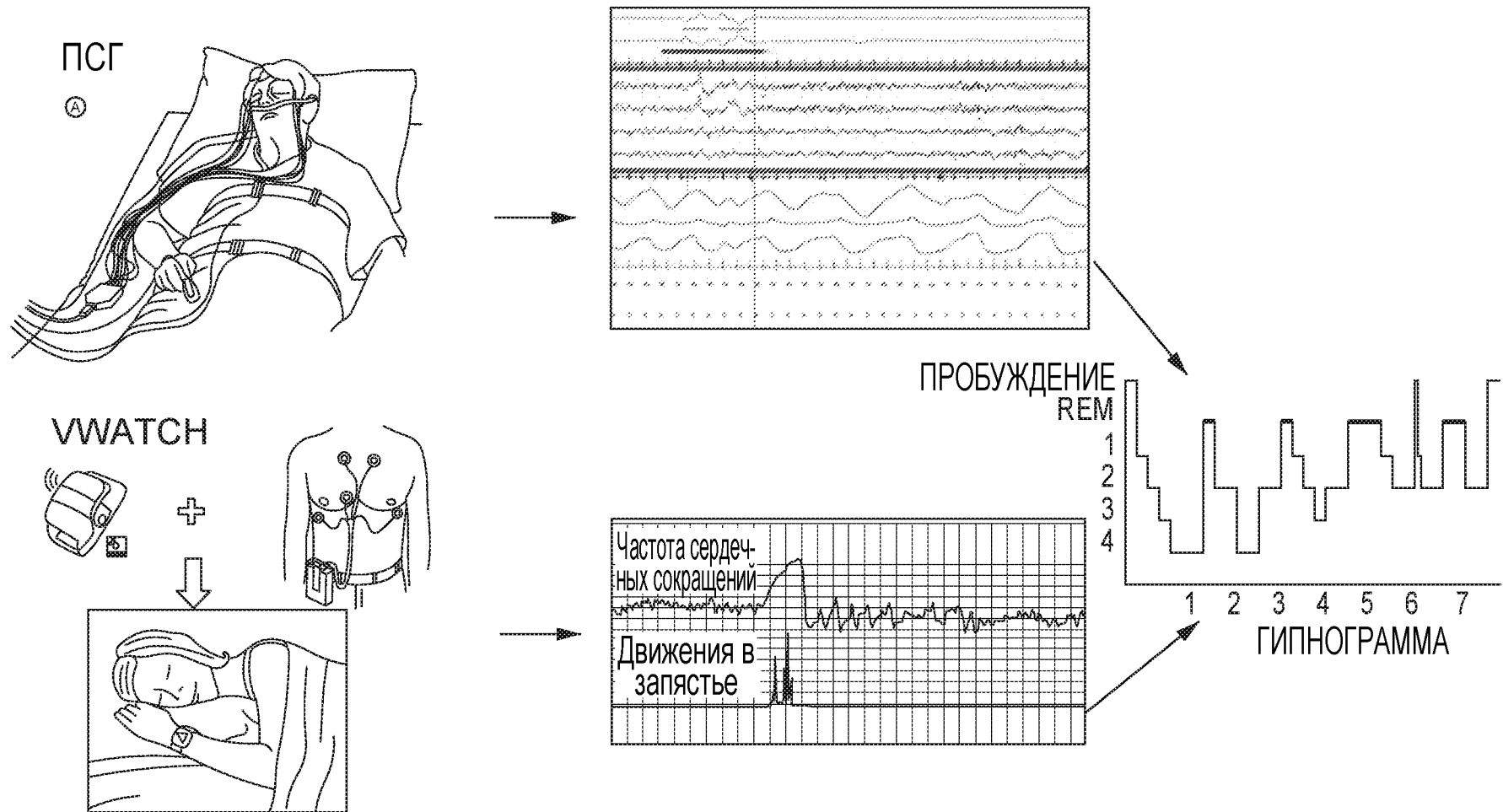
# ФИГ. 4



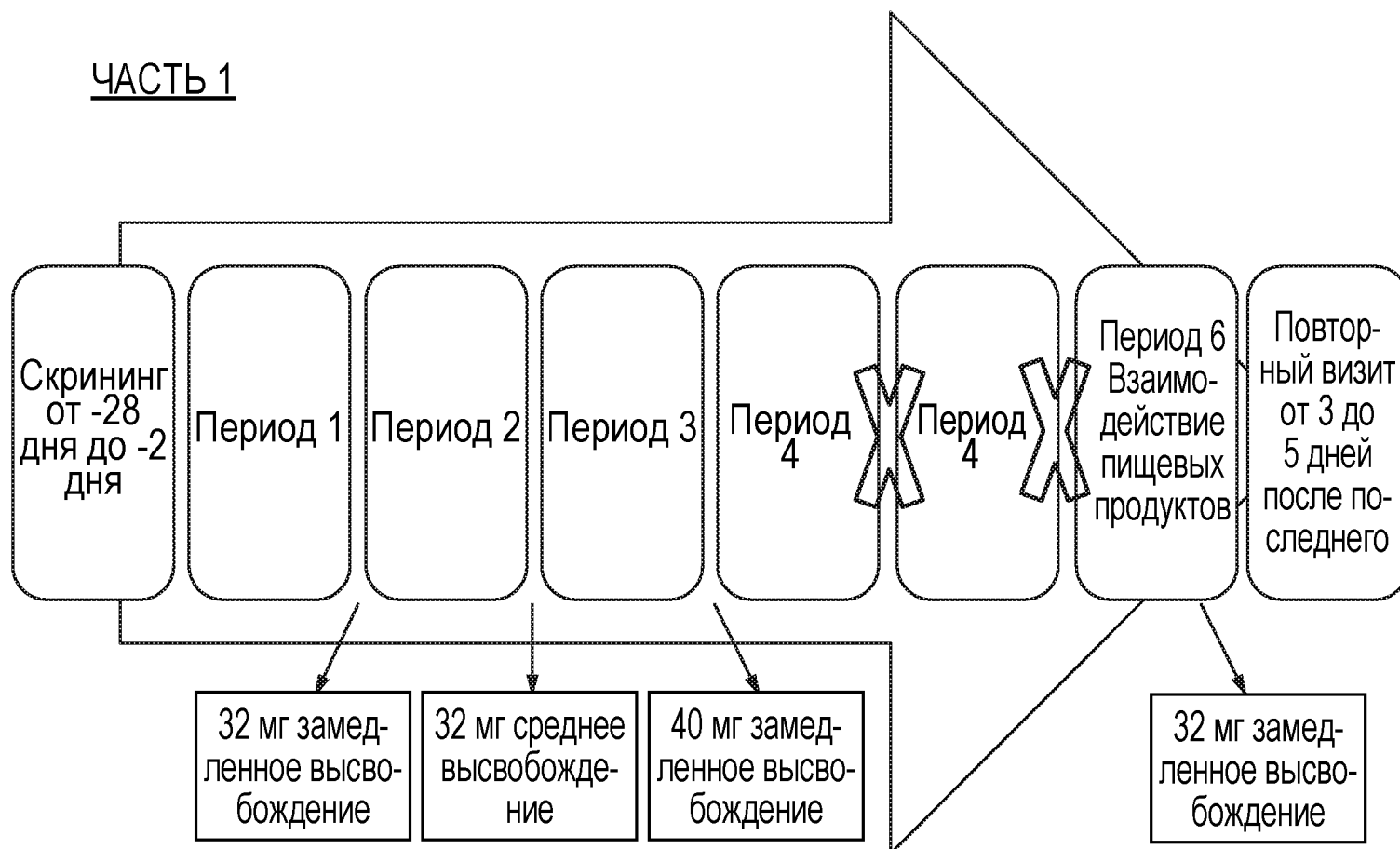
ФИГ. 5



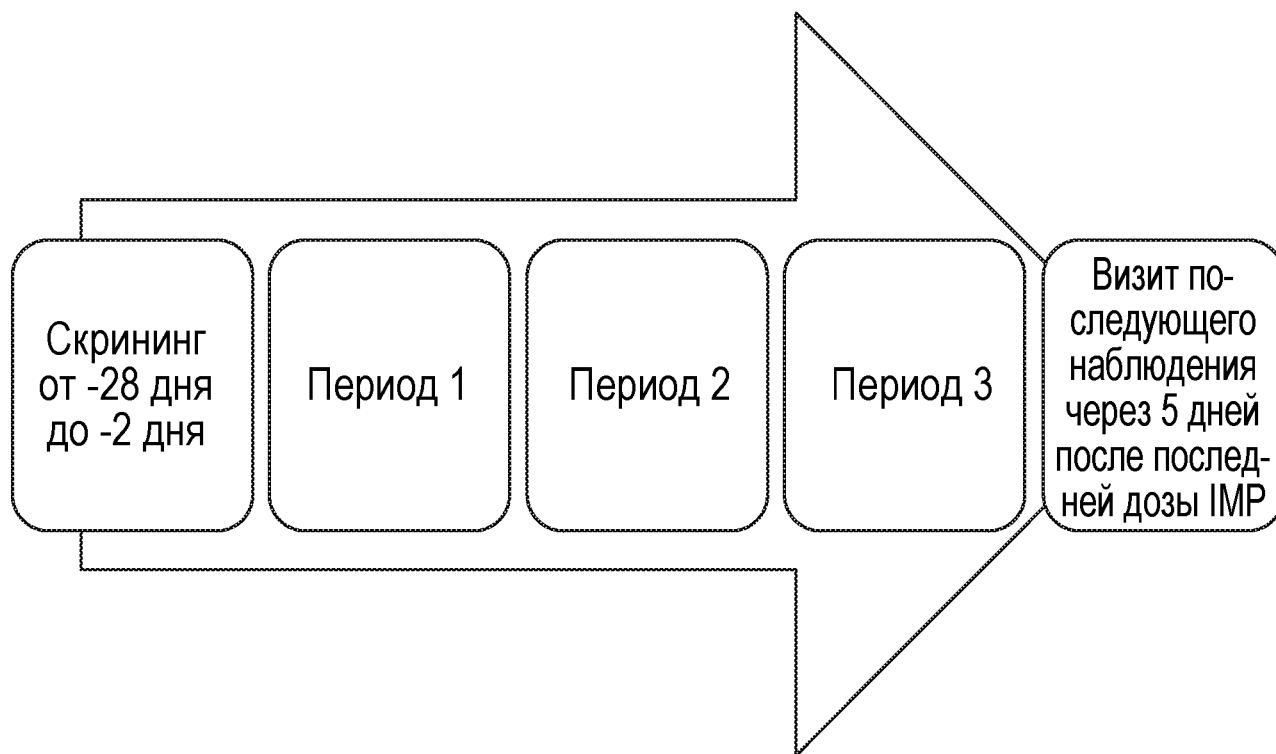
ФИГ. 6



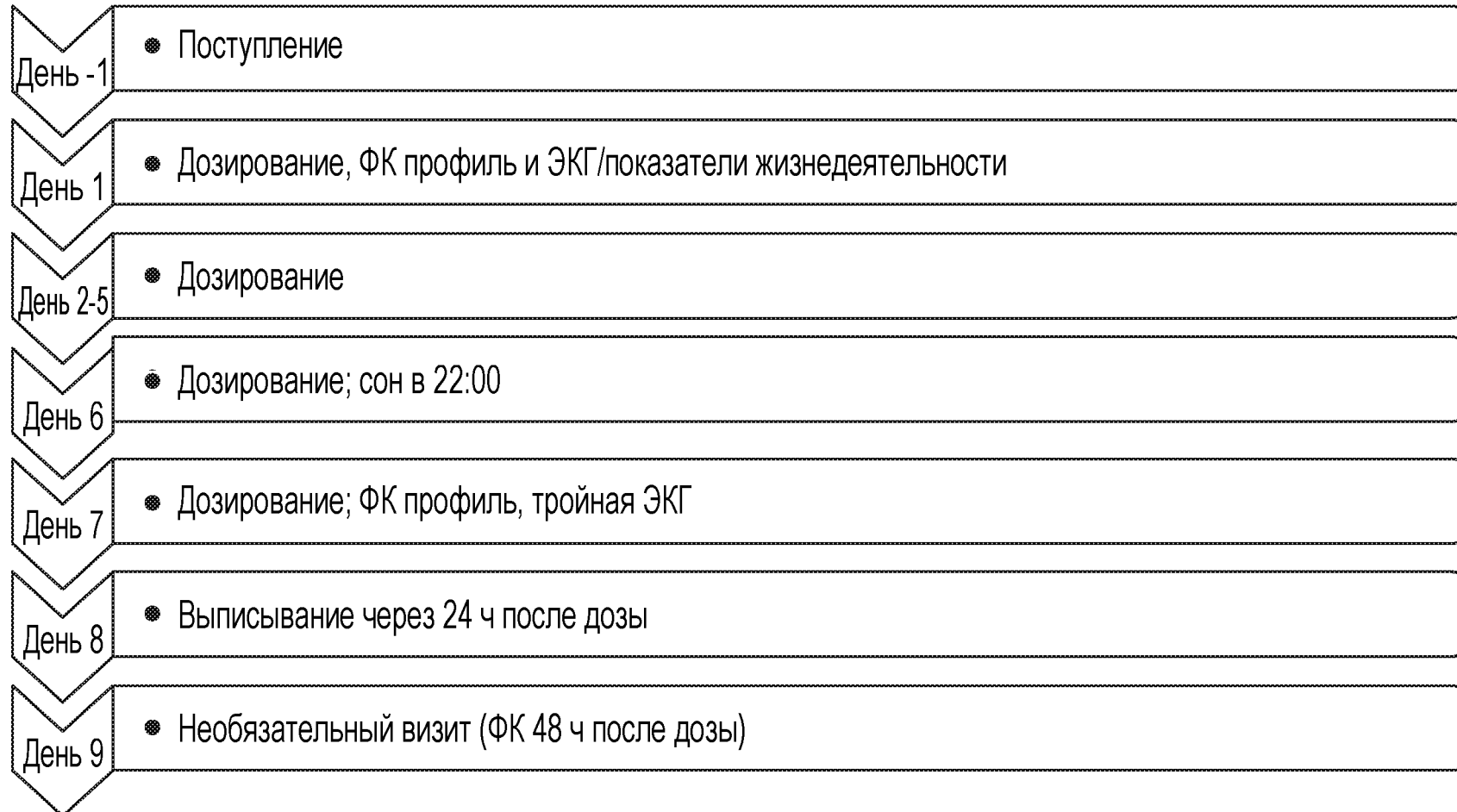
ФИГ. 7



ФИГ. 8



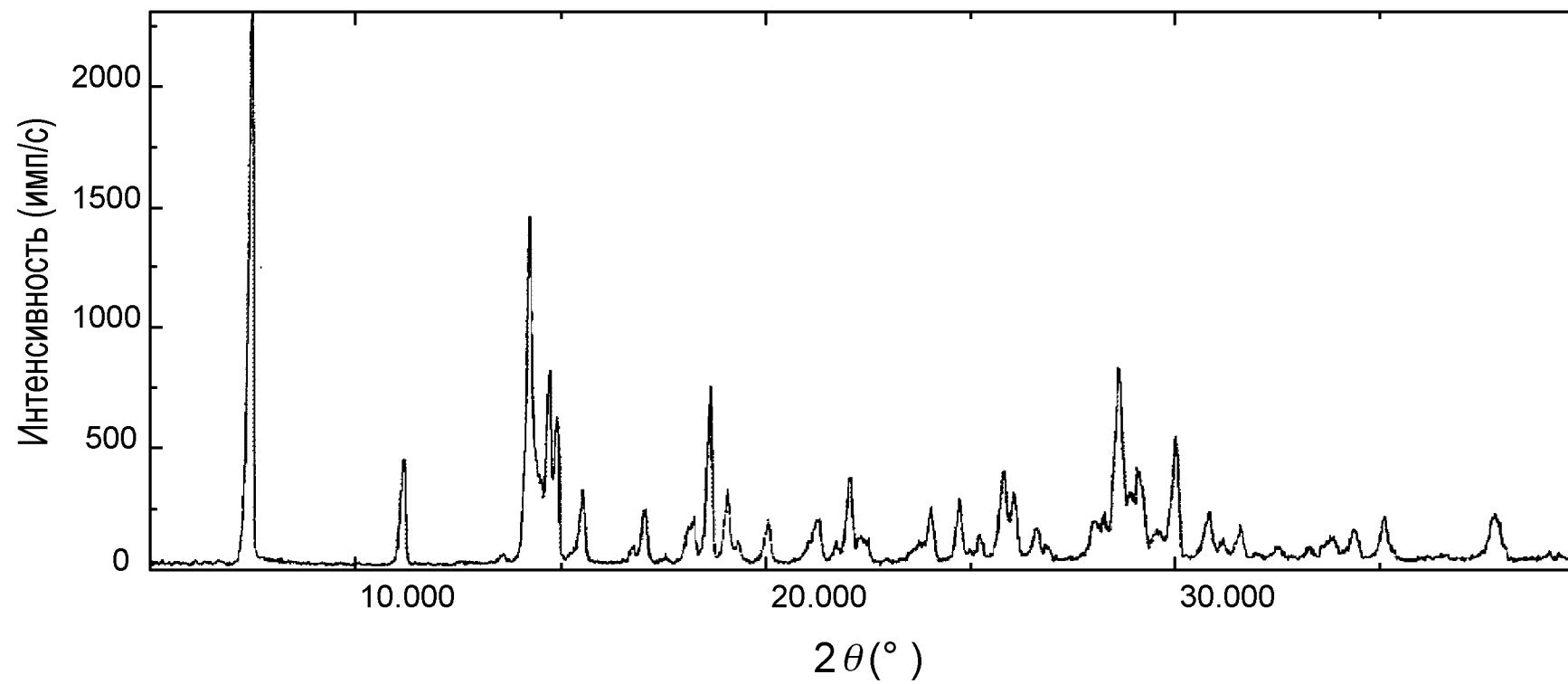
ФИГ. 9



ФИГ. 10



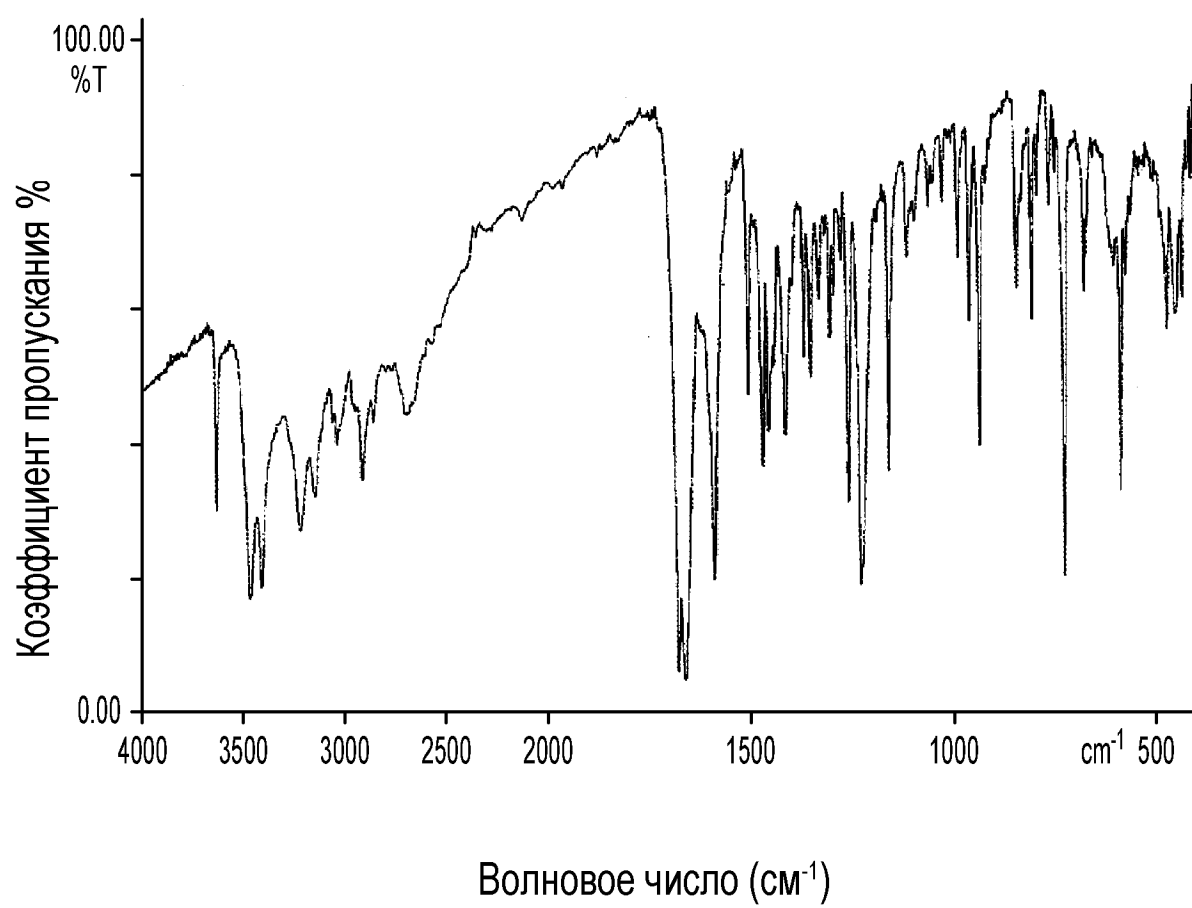
ФИГ. 11



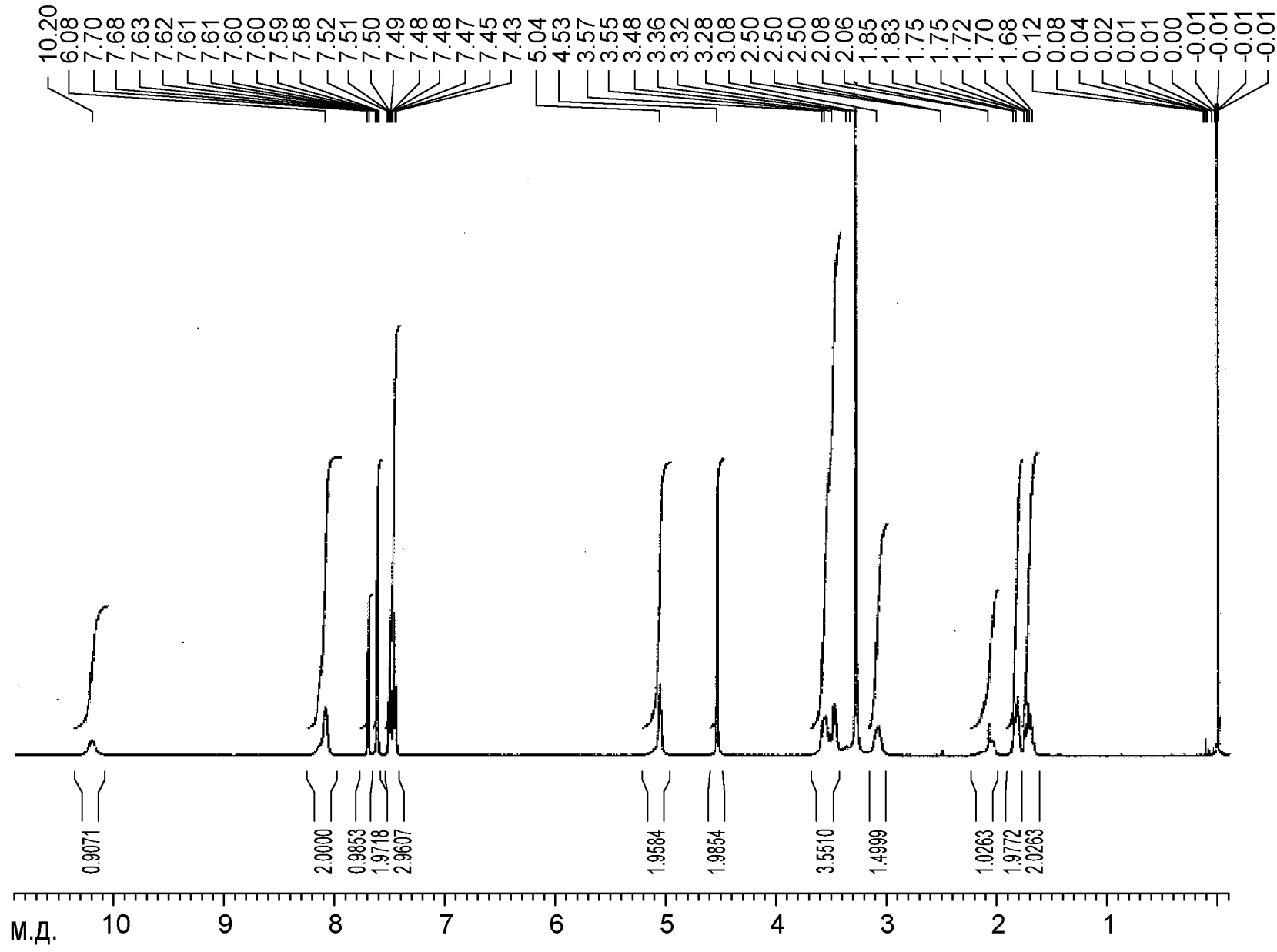


12/19

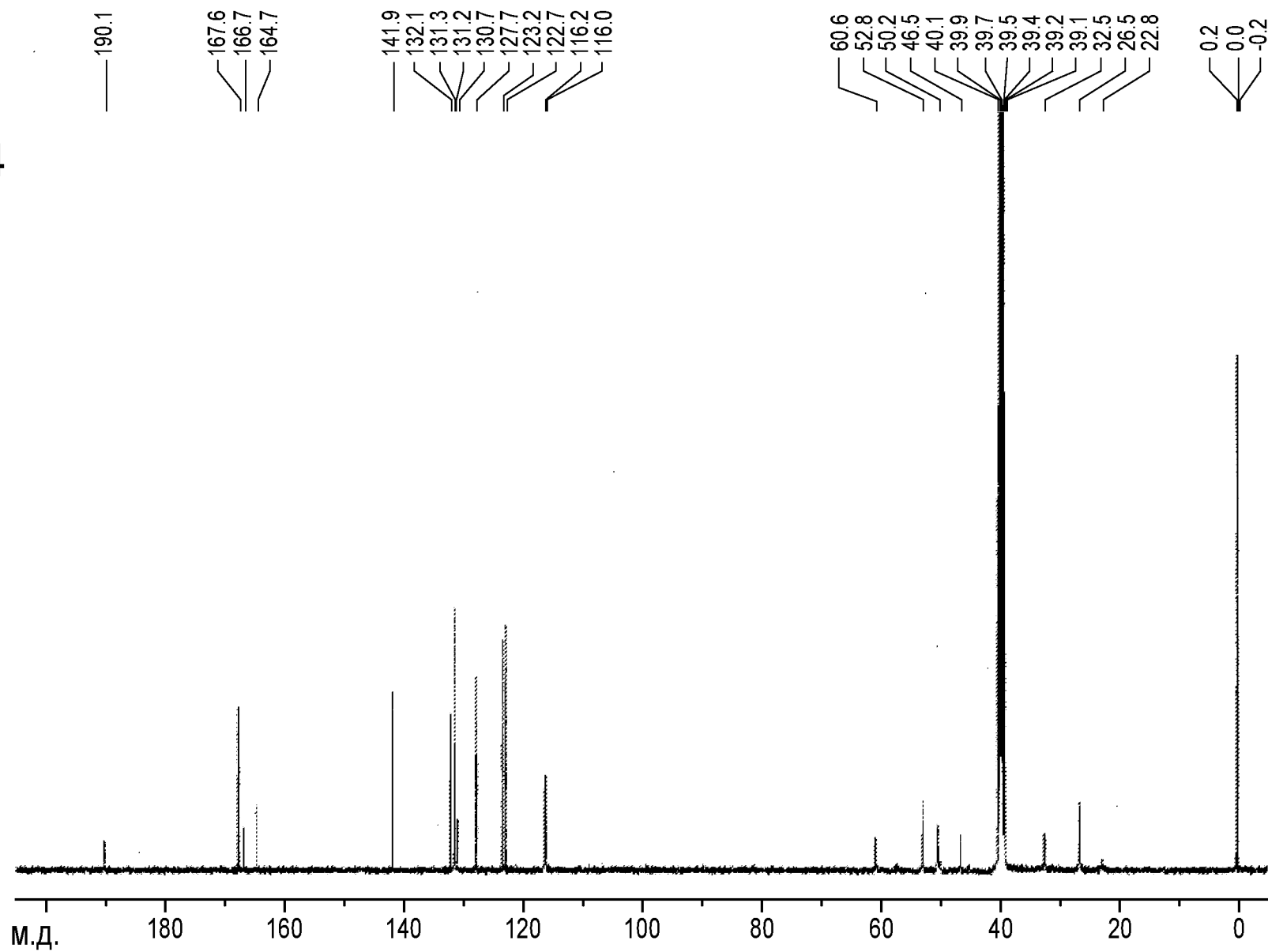
ФИГ. 12



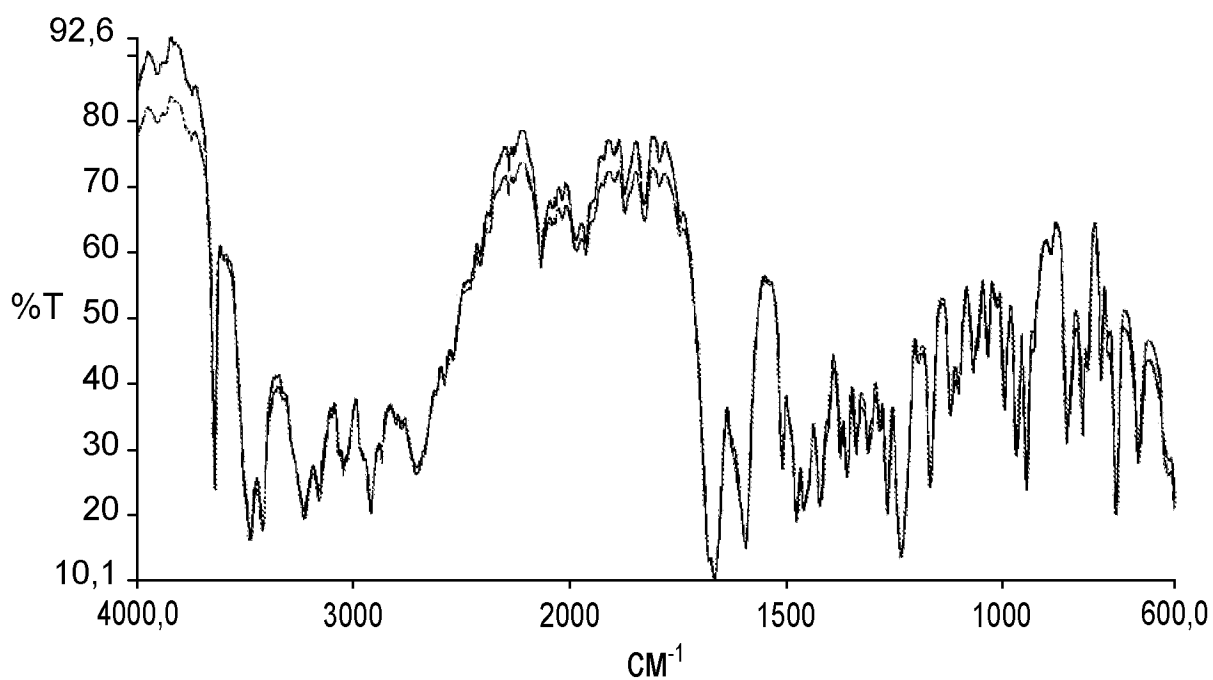
ФИГ. 13



ФИГ. 14



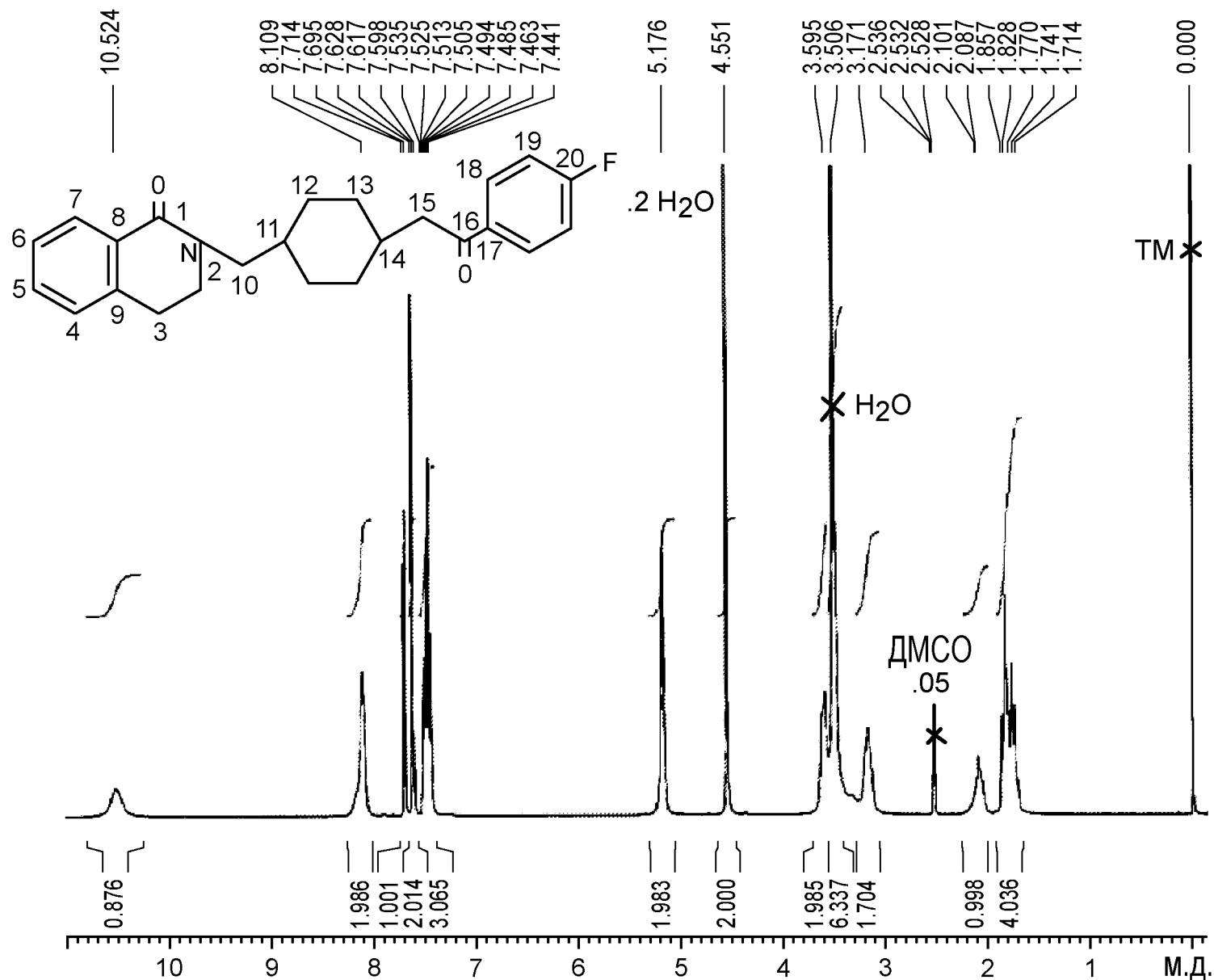
## ФИГ. 15



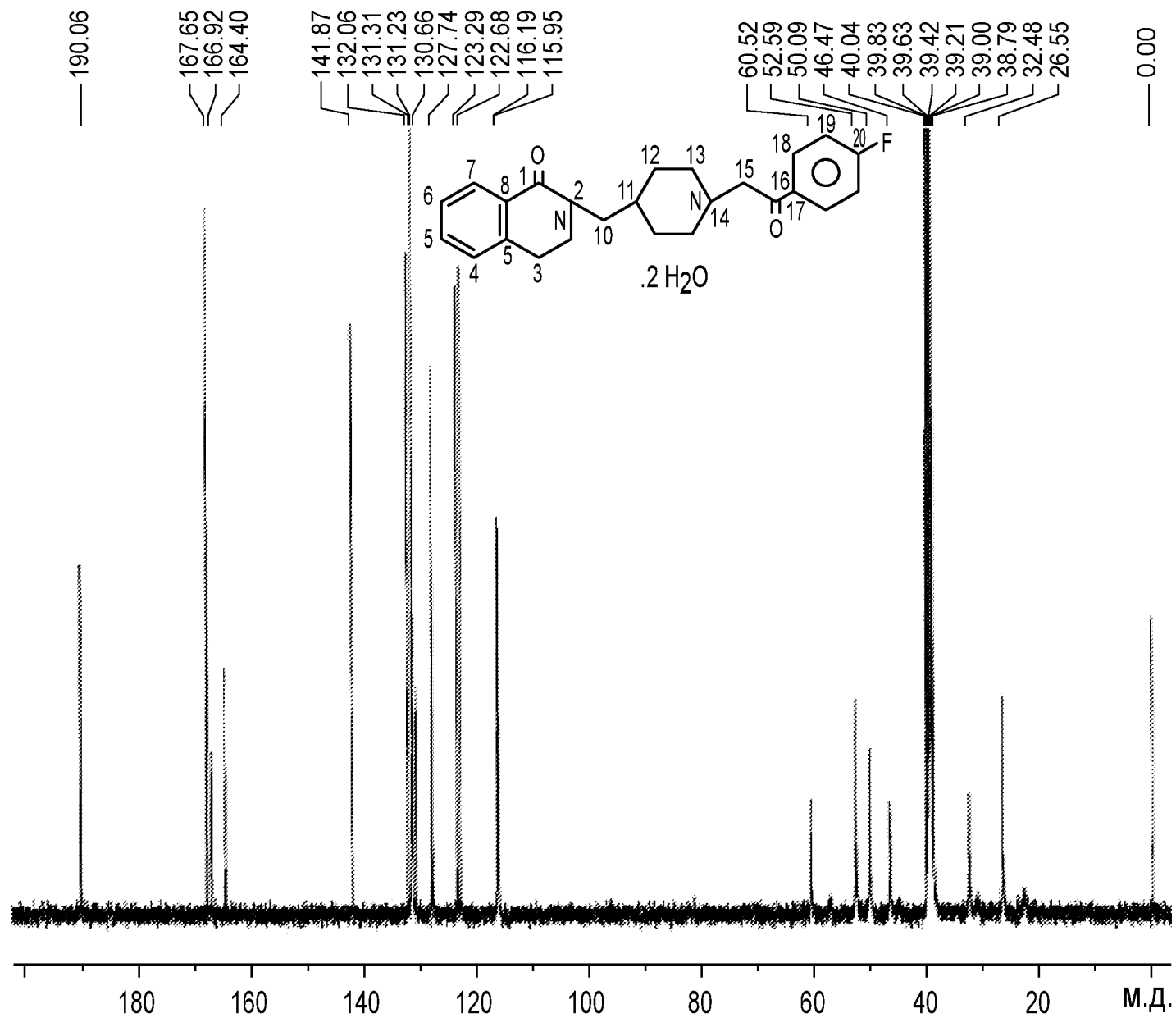
— P2462C001.sp - 26/05/2015

— MIN 101 партия V039SS Повторное исследование  
2014.sp - 20/06/2014

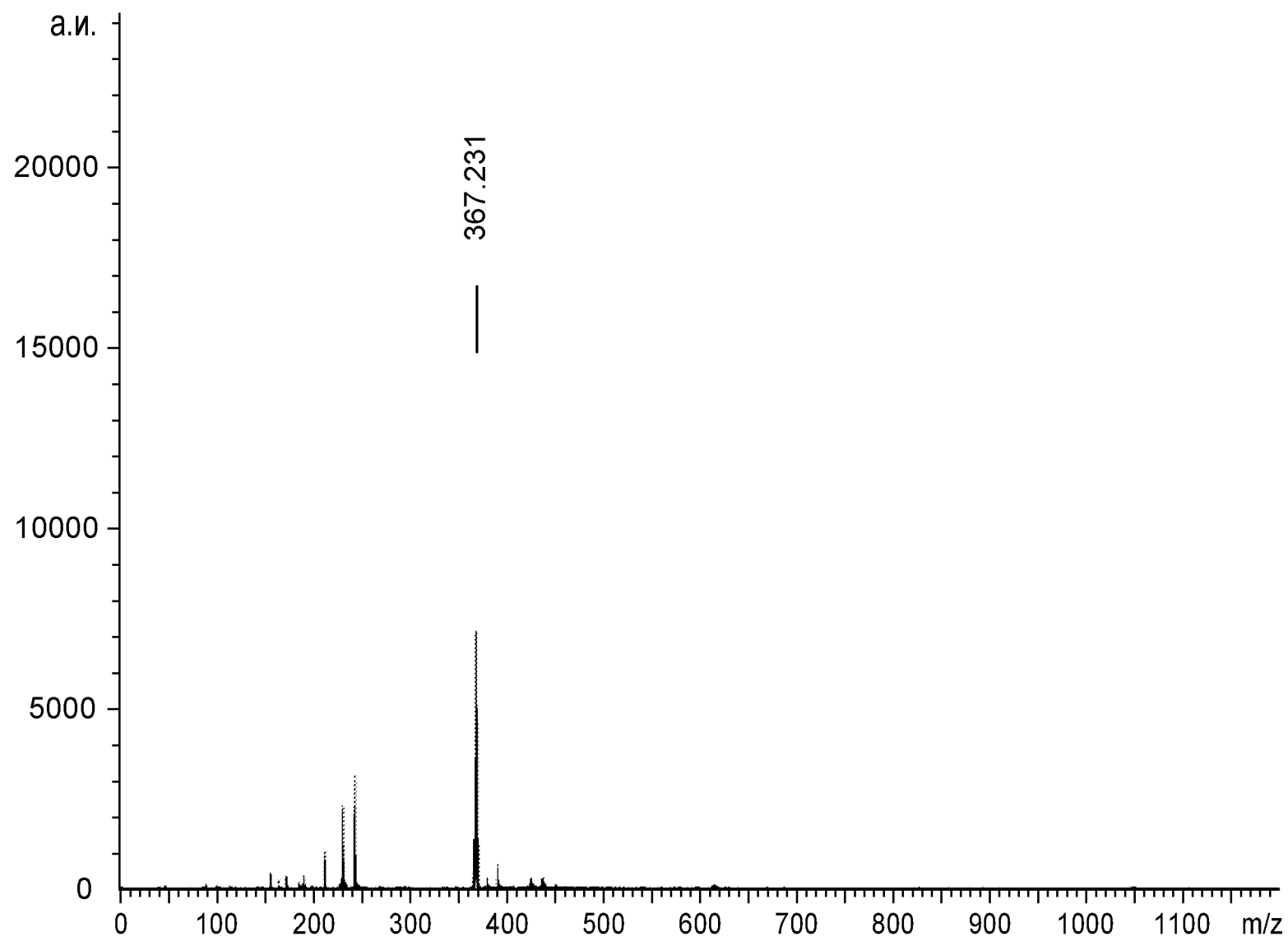
ФИГ. 16



ФИГ. 17



ФИГ. 18



# ФИГ. 19

MIN101-C001-P2462-инфузия-ESI-pos-MS-367 #1-37 RT: 0.02-0.97 AV: 37 NL: 4.76E6

T: + c ESIFull ms [50.00-2000.00]

