



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.27

(22) Дата подачи заявки
2018.09.18

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ВЫСОКОДОЗОВЫЙ СОСТАВ ВАЛБЕНАЗИНА И КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ И НАБОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С НИМ

(31) 62/561,629; 62/564,951

(32) 2017.09.21; 2017.09.28

(33) US

(86) PCT/US2018/051579

(87) WO 2019/060322 2019.03.28

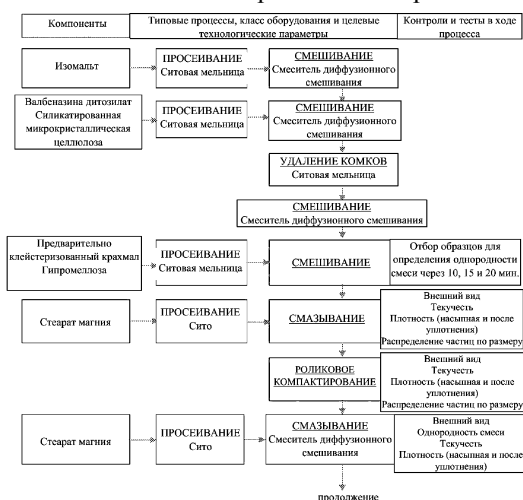
(88) 2019.05.02

(71) Заявитель:
НЬЮОКРАЙН БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Мур Ричард Александр Дж.,
Макклелланд Грегори А., О'Брайан
Кристофер Ф. (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О.,
Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В. (RU)

(57) Предусмотрены твердые фармацевтические композиции с высоким содержанием лекарственного средства. Состав, пригодный для твердой фармацевтической композиции, включает в себя валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, изомальт, гидроксипропилметилцеллюлозу, частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал и стеарат магния.



ВЫСОКОДОЗОВЫЙ СОСТАВ ВАЛБЕНАЗИНА И КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ И НАБОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С НИМ

ОПИСАНИЕ

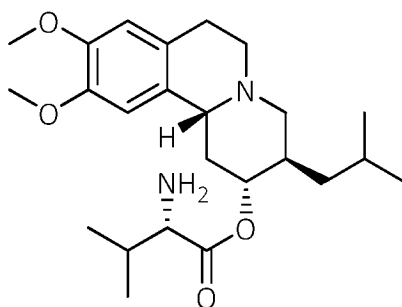
Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к новой фармацевтической композиции (2*R*,3*R*,11*bR*)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-2*H*-бензо[*a*]хинолизин-2-илового сложного эфира L-валина (называемого в данном документе «валбеназином») и его фармацевтически приемлемых солей, а также к композициям, способу и наборам, связанным с ней.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Нарушение регуляции дофаминэргических систем является неотъемлемой частью ряда расстройств центральной нервной системы (ЦНС), в том числе неврологических и психических заболеваний и расстройств. Эти неврологические и психические заболевания и расстройства включают в себя гиперкинетические двигательные расстройства и состояния, такие как шизофрения и аффективные расстройства. Белок-переносчик везикулярный транспортер моноаминов 2 (VMAT2) играет важную роль в пресинаптическом высвобождении дофамина и регулирует поглощение моноамина из цитоплазмы в синаптическую везикулу для хранения и высвобождения.

Несмотря на успехи, которых добились в этой области, сохраняется потребность в новых терапевтических продуктах, пригодных для лечения неврологических и психических заболеваний и расстройств, а также других связанных заболеваний или состояний, описанных в данном документе. Одним таким перспективным средством является валбеназин. Валбеназин в форме свободного основания имеет следующую химическую структуру:



Многие разнообразные факторы учитывают при выборе противоиона для образования соли. Только 4-толуолсульфонатная соль характеризовалась комбинацией

свойств, которые делали ее пригодной для разработки формой валбеназина. Состав валбеназин:4-толуолсульфоната (1:2) (называемый в данном документе «валбеназина дитозилатом») был ранее раскрыт в одобренной FDA инструкции по применению лекарственного препарата для валбеназина дитозилата (Ingrezza®). Его производят в форме твердой желатиновой капсулы 1-го размера для единичной дозы 40 мг в пересчете на свободное основание.

При повышении дозы высокая молекулярная масса двух противоионов 4-толуолсульфоновой кислоты у солевой формы валбеназина ставит уникальную проблему по разработке состава с приемлемыми свойствами текучести порошка. В уровне техники не представлен валбеназин или валбеназина дитозилат в форме, подходящей для приема доз в твердой форме при предпочтительных высоких уровнях содержания лекарственного средства, в особенности, в случае образования капсул. Приемлемые с терапевтической точки зрения капсулы, соответствующие известному составу и процедуре и содержащие больше чем приблизительно 30% валбеназина дитозилата, не производились. Лекарственные формы для однократного приема недоступны для пациентов, нуждающихся в высоких дозах валбеназина.

Многие пациенты испытывают трудность при проглатывании таблеток и капсул. Эта проблема может приводить к ряду неблагоприятных явлений и несоблюдению пациентом схем лечения. Опрос взрослых людей в отношении трудностей при проглатывании таблеток и капсул говорит о том, что эта проблема может затрагивать не менее 40 процентов американцев. (Harris Interactive Inc. для Schwarz Pharma, 2003, *Pill-Swallowing Problems in America: A National Survey of Adults*. 1-39.) Индивиды, которым сложно проглатывать таблетки и капсулы, часто называют размер в качестве главной причины трудности при проглатывании. (Fields, J. *et al.*, *Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure*, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 2015, 77:79-82.)

Также было показано, что более крупные таблетки и капсулы воздействуют на прохождение лекарственного препарата через глотку и пищевод. Было показано, что более крупные таблетки и капсулы характеризуются продолжительным периодом прохождения по пищеводу и могут напрямую воздействовать на способность пациента к проглатыванию конкретного лекарственного препарата. Это может приводить к распаду препарата в пищеводе и/или может вызывать повреждение пищевода. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств («FDA») Соединенных Штатов Америки указало, что «размер следует рассматривать в рамках профиля соотношения риск/польза для отдельного препарата». (FDA Guidance for Industry on *Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules* at 5, 1-7, June 2015.) FDA дополнительно

рекомендует, что «самый большой линейный размер таблетки или капсулы не должен превышать 22 мм, и что размер капсул не должен превышать стандартный 00-й размер».

Сохраняется существенная потребность в улучшенных методиках и продуктах для перорального введения валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли пациентам, нуждающимся в этом, в том числе пациентам, имеющим неврологические и психические заболевания и расстройства, такие как гиперкинетические двигательные расстройства, шизофрения и аффективные расстройства. Настоящее раскрытие удовлетворяет эти и другие потребности, что очевидно с учетом следующего раскрытия.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение, в целом, относится к новой твердой форме лекарственного средства валбеназина или валбеназина дитозилата, а также к композициям, способам и/или наборам для ее перорального введения.

Валбеназин является особенно полезным в лечении гиперкинетических двигательных расстройств, в том числе поздней дискинезии и других состояний, которые более подробно описаны ниже. Твердая форма лекарственного средства валбеназина, представленная в данном документе, обеспечивает высокую емкость, таким образом обеспечивая составы валбеназина в форме, подходящей для перорального приема. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма лекарственного средства представляет собой твердую фармацевтическую композицию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма лекарственного средства представляет собой единичную лекарственную форму. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая форма лекарственного средства представляет собой твердую композицию.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена твердая фармацевтическая композиция, содержащая валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, изомальт, гидроксипропилметилцеллюлозу, частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал и стеарат магния. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой валбеназина дитозилат.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, имеющая капсулу 1-го размера или меньше и по меньшей мере 80 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, имеющая капсулу 2-го размера или меньше и по меньшей мере 20 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. В соответствии с одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма имеет по меньшей мере 40 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, имеющая капсулу 0-го размера или меньше и по меньшей мере 120 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, в которой содержание валбеназина дитозилата составляет по меньшей мере 35 мас. %.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, в которой содержание валбеназина дитозилата составляет приблизительно 40 мас. %, содержание силикатированной микрокристаллической целлюлозы составляет приблизительно 25 мас. %, содержание изомальта составляет приблизительно 20 мас. %, содержание гидроксипропилметилцеллюлозы составляет приблизительно 5 мас. %, содержание частично предварительно клейстеризованного маисового крахмала составляет приблизительно 7,5 мас. %, и содержание стеарата магния составляет приблизительно 2,5 мас. %.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ перорального введения единичной лекарственной формы валбеназина или валбеназина дитозилата субъекту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ лечения гиперкинетического двигательного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы лекарственного средства валбеназина или валбеназина дитозилата.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ лечения гиперкинетического двигательного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения пациенту терапевтически эффективного количества твердой фармацевтической композиции валбеназина или валбеназина дитозилата.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен набор с несколькими пероральными единичными лекарственными формами твердой

фармацевтической композиции валбеназина или валбеназина дитозилата в комбинации с инструкциями по введению.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен набор с несколькими пероральными единичными лекарственными формами твердой композиции валбеназина или валбеназина дитозилата в комбинации с инструкциями по введению.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ получения единичной лекарственной формы валбеназина дитозилата.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена композиция, содержащая валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, изомальт, гидроксипропилметилцеллюлозу, частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал и стеарат магния.

Также предусмотрена твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется насыпной плотностью, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/мл.

Также предусмотрена твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется плотностью после уплотнения, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,6 мг/мл.

Также предусмотрена твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется распределением частиц по размеру $d(0,9)$ менее 100 мкм.

Также предусмотрена твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси, составляющей от приблизительно 90% до приблизительно 110%, при этом относительное стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

Твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси, составляющей от приблизительно 90% до приблизительно 110%, при этом стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

Также предусмотрен способ получения единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает:

инкапсуляцию твердой композиции, описанной в данном документе, с получением единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль.

Также предусмотрен способ получения единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает:

инкапсуляцию пластифицированной смеси с получением твердой композиции, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль,

причем пластифицированная смесь содержит гранулы валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно смазывающее средство.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом.

Также предусмотрена твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль;

по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель;

по меньшей мере один водорастворимый разбавитель;

по меньшей мере одно связующее средство;

по меньшей мере один разрыхлитель и

по меньшей мере одно смазывающее средство.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, содержащей:

валбеназина дитозилат в количестве, составляющем приблизительно 40 мас.%;

по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель в количестве, составляющем приблизительно 25 мас.%;

по меньшей мере один водорастворимый разбавитель в количестве, составляющем приблизительно 20 мас.%;

по меньшей мере одно связующее средство в количестве, составляющем приблизительно 5 мас.%;

по меньшей мере один разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 7,5 мас.%; и

по меньшей мере одно смазывающее средство в количестве, составляющем приблизительно 2,5 мас. %.

Эти и другие аспекты настоящего изобретения будут понятны с учетом следующего подробного описания. Для этой цели в данном документе изложены ссылки на различные источники, которые более подробно описывают определенную справочную информацию, процедуры, соединения и/или композиции, и каждый из них таким образом включен посредством ссылки во всей своей полноте.

Описание чертежей

На **фиг. 1** представлена блок-схема технологического процесса получения капсул валбеназина с высоким содержанием лекарственного средства.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В следующем описании определенные конкретные детали изложены для того, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов осуществления. Тем не менее, специалист в данной области техники поймет, что настоящее изобретение может быть практически осуществлено без этих подробностей. В других случаях хорошо известные структуры не были показаны или описаны подробно во избежание излишнего затруднения понимания описаний вариантов осуществления. Если контекст не требует иного, в настоящем описании и следующей формуле изобретения слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий» следует толковать в открытом включительном смысле, то есть как «включающий в себя, без ограничения». Кроме того, заглавия разделов, представленные в данном документе, предназначены только для удобства и не объясняют объем или значение заявленного изобретения.

В данном описании ссылка на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Следовательно, все случаи употребления фраз «в соответствии с одним вариантом осуществления» или «в соответствии с вариантом осуществления» в различных местах в данном описании не обязательно относятся к одному и тому же варианту осуществления. Более того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах осуществления. Кроме того, в контексте данного описания и приложенной формулы изобретения формы единственного числа включают в себя соответствующие формы множественного числа, если содержание явно не предписывает иное. Также следует

отметить, что термин «или» обычно используется в своем включительном смысле «и/или», если содержание явно не предписывает иное.

В контексте данного документа «приблизительно» означает $\pm 20\%$ от указанного значения и, более конкретно, включает в себя значения, составляющие $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ и $\pm 1\%$ от указанного значения.

Гиперкинетические двигательные расстройства представляют собой категорию неврологических расстройств, которые характеризуются нежелательными и неконтролируемыми или плохо контролируемыми произвольными движениями. Феноменология этих расстройств является достаточно многообразной, охватывая хорею, тремор, дистонию, миоклонус, тики, другие дискинезии, судорожные движения и озноб. Гиперкинетические двигательные расстройства включают в себя атаксию, хорею, дистонию, гемифациальный спазм, болезнь Хантингтона, хорею, ассоциированную с болезнью Хантингтона, миоклонус, синдром беспокойных ног, позднюю дискинезию, тики, синдром Туретта и тремор.

Аффективные расстройства представляют собой категорию психиатрических расстройств, при которых основная проблема преимущественно воздействует на устойчивое эмоциональное состояние личности (ее настроение). Аффективные расстройства включают в себя: большое депрессивное расстройство (также называемое большой депрессией), биполярное расстройство, устойчивое депрессивное расстройство (длительная депрессия с низкой степенью тяжести), циклотимию (слабая форма биполярного расстройства), инволюционную депрессию, послеродовую депрессию, маниакальный синдром и сезонное аффективное расстройство (SAD). Аффективные расстройства включают в себя вызванные употреблением веществ аффективные расстройства и аффективные расстройства, обусловленные медицинским состоянием, *например*, гипотиреозом или болезнью Паркинсона.

Биполярное расстройство, также известное как биполярное аффективное расстройство или маниакально-депрессивный психоз, представляет собой психиатрическое нарушение, характеризующееся периодами приподнятого настроения и периодами депрессии. Периоды приподнятого настроения известны как маниакальное состояние или гипоманиакальное состояние в зависимости от тяжести или того, присутствует ли психоз. Симптомы маниакального состояния или маниакальный эпизод включают в себя длительный период ощущения восторга или чрезмерного веселья или превосходного настроения, крайней раздражительности, очень быстрой речи, ускорения мышления, перескакивания с одной идеи на другую, повышенной отвлекаемости, повышенных активностей, чрезмерного возбуждения, малого времени сна, нереалистичных убеждений

относительно своих способностей, импульсивного поведения и увлеченности доставляющим удовольствие, чрезмерно-рискованным поведением. Симптомы депрессии или депрессивный эпизод включают в себя: чрезмерно длительный период печали или безысходности, потерю интереса к деятельности, ощущение усталости, проблемы с концентрацией или памятью, затрудненность в принятии решений, возбуждение или раздражительность, изменение пищевых привычек или привычного характера сна и мысли о суициде. Пациенты с биполярным расстройством имеют высокий риск суицида и причинения себе вреда. Причина биполярного расстройства не понятна в полной мере, но полагают, что в нем играют роль как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Факторы окружающей среды включают в себя длительный стресс и насилие в детском возрасте в анамнезе.

Лекарственные препараты для лечения маниакальных, психотических или депрессивных аспектов биполярного расстройства обычно включают в себя нормотимические средства, атипичные антипсихотики или антидепрессанты в комбинации с психотерапией. Снотворные лекарственные препараты также можно применять, чтобы оказывать помощь в случае нарушений сна. Для тяжелых случаев, в которых лекарственная терапия и психотерапия не работают, можно применять электросудорожную терапию. Биполярное расстройство обычно продолжается в течение всей жизни и может ухудшаться, если оставлять его без лечения. Для контроля симптомов необходимо продолжительное непрерывное лечение, и даже при надлежащем лечении изменения настроения все еще могут происходить. Часто пациентам необходимо попробовать несколько различных лекарственных препаратов до того, как они найдут препараты, которые помогут контролировать симптомы. С учетом неприятных и потенциально серьезных побочных эффектов, ассоциированных с этими лекарственными препаратами, в частности, антипсихотическими лекарственными препаратами, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения маниакального состояния при аффективных расстройствах и связанных с ними симптомов.

Шизофрения поражает примерно 1% взрослого населения и снижает ожидаемую продолжительность жизни, в среднем, на 20-25 лет вследствие воздействия расстройства на уход за собой и физическое здоровье, а также вследствие суицида. В настоящее время этиологические механизмы, лежащие в основе шизофрении, недостаточно понятны. Шизофрению диагностируют в клинических условиях на основании характерных симптомов психоза, дезорганизации и так называемой «негативной» симптоматики (представляющей собой уменьшенный диапазон проявления эмоций, пониженную речевую активность и недостаток воли/мотивации); продолжительности болезни; нарушенной

функции и исключения других расстройств, таких как аутизм и биполярное расстройство. От клинических специалистов, идентифицирующих, какие пациенты с психозом имеют шизофрению, требуется клиническая проницательность и хорошее знание руководств по диагностике из DSM-IV или ICD-10 [см., например, Corvin, *BMC Biol.* 2011; 9: 77].

Шизоаффективное расстройство представляет собой состояние психического здоровья, преимущественно характеризующееся симптомами шизофрении, такими как галлюцинации или бредовые идеи, и симптомами аффективного расстройства, такими как маниакальное состояние и депрессия. Диагностика может быть сложной, поскольку присутствуют симптомы как шизофрении, так и аффективных расстройств, и у многих людей ошибочно диагностируют шизофрению или аффективное расстройство. Лечение шизоаффективного расстройства включает в себя лекарственные средства, как правило, антипсихотические средства и антидепрессанты, и психотерапию.

Терапия антипсихотическими лекарственными средствами является основой лечения шизофрении. Эти антипсихотические лекарственные средства, также известные как нейролептики, обычно вызывают уменьшение «позитивных» симптомов шизофрении, а именно психоза, нарушений процессов мышления и дезорганизованного поведения. Антипсихотические средства обычно оказывают меньшее влияние на когнитивную деятельность и на «негативные» симптомы заболевания, которые включают в себя недостаток мотивации и эмоций, социальную самоизоляцию, недостаток интереса к ежедневным действиям и уменьшенную способность к планированию или осуществлению действий.

Обсессивно-компульсивное расстройство (OCD) представляет собой тревожное расстройство, характеризующееся повторяющимися и стойкими провоцирующими тревогу мыслями (навязчивыми идеями), которые ведут к повторяющимся невротическим действиям (компульсивным побуждениям), которые фокусируются на облегчении стресса, вызванного навязчивыми мыслями. Пациенты могут понимать или не понимать, что навязчивые идеи и компульсивные побуждения являются нерациональными, и эти мысли и поведенческие реакции могут отнимать много времени и причинять ущерб здоровью.

Лечение OCD обычно осуществляют с использованием психотерапии, лекарственной терапии или обеих из них. Когнитивно-поведенческая терапия (CBT), которая учит личность различным способам мышления, поведения и реагирования на ситуации, которые помогают ему или ей чувствовать меньшую тревогу или страх, не имея навязчивых мыслей или не действуя компульсивно (когнитивное переструктурирование и техника конфронтации с подавлением тревожной реакции). Тем не менее, CBT требует усилий и практики для обучения здоровым способам борьбы с тревожностью. Для лечения

OCD также можно прописывать лекарственные препараты. Наиболее часто прописываемыми лекарственными препаратами являются успокоительные лекарственные препараты и антидепрессанты. Успокоительные лекарственные препараты начинают действовать сразу, но их не следует принимать в течение длительных периодов времени. Антидепрессанты можно принимать 10-12 недель для того, чтобы они начали действовать, и они могут вызывать побочные эффекты, такие как головная боль, тошнота, нарушение сна и уменьшенное либидо. Также можно прописывать атипичные антипсихотики. Нередко пациентам с OCD приходится пробовать несколько лекарственных препаратов до того, как они найдут тот, который контролирует симптомы OCD.

Тем не менее, даже когда OCD диагностируют и лечат надлежащим образом, многие пациенты с OCD являются «резистентными к лечению» или «невосприимчивыми к лечению» и не отвечают в достаточной мере на стандартные методы терапии. Согласно оценке от 10% до 40% пациентов с OCD являются невосприимчивыми к лечению (Bystritsky, *Mol. Psychiatry* 11:805-814). Устойчивость к лечению обычно относится к отсутствию достаточных улучшений, несмотря на многочисленные соответствующие и надлежащие попытки лечения. В случае аффективных расстройств ее можно определить по неспособности вызывать ремиссию или клинический ответ (50% уменьшение симптомов), несмотря на ≥ 2 попытки лечения соответствующими антидепрессантами, или по неспособности вызвать клинический ответ, несмотря на попытки лечения соответствующими лекарственными препаратами с воздействием на несколько классов нейромедиаторов. Pallanti и Quercioli (*Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30:400-412) предлагают разделить ответ на лечение обсессивно-компульсивного расстройства на несколько категорий в рамках спектра, варьирующего от полного выздоровления (или ремиссии) с полным или частичным ответом до отсутствия ответа (или полной невосприимчивости). Независимо от того, какое определение используют, у пациентов с устойчивостью к лечению при тревожных расстройствах присутствует минимальное восстановление функции, несмотря на воздействие нескольких соответствующих методов лечения. Факторы, которые вносят вклад в устойчивость к лечению при OCD, включают в себя, без ограничения, тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания, сопутствующие психические заболевания, несоблюдение режима лечения, культурные факторы, длительное постоянное воздействие стрессовых факторов, этап жизни и ограничения для врача/системы здравоохранения (Khalsa et al., *Curr. Psychiatry*, 2011, 10:45-52). Инвазивные методы терапии, в том числе некоторые, которые являются необратимыми, такие как электросудорожная терапия, стимуляция блуждающего нерва, повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция и хирургические методы, предназначены для

пациентов с наиболее сильной устойчивостью к лечению. Таким образом, более эффективные методы лечения необходимы для лечения симптомов, ассоциированных с невосприимчивым к лечению OCD.

Синдром Леша-Нихана характеризуется неврологической дисфункцией, когнитивными и поведенческими нарушениями и чрезмерной выработкой мочевой кислоты и имеет распространенность 1:380000 человек. Пациенты с этим синдромом страдают от когнитивных расстройств, двигательных расстройств и самотравмирующего поведения. Наиболее распространенным присутствующим признаком синдрома Леша-Нихана является задержка в развитии в течение первого года жизни; гипотония и задержка развития двигательных навыков обычно выражена к возрасту 3-6 месяцев. Дети с синдромом Леша-Нихана, как правило, неспособны сидеть, ползать и ходить и, в конечном итоге, прикованы к инвалидной коляске. Даже при эффективном контроле симптомов наиболее пораженные индивиды доживают только до второго или третьего десятка лет.

Синдром Леша-Нихана имеет X-сцепленный рецессивный характер наследования и вызван недостаточностью фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы (HPRТ), которая катализирует превращение гипоксантина в инозинмонофосфат (инозиновая кислота, IMP) и гуанина в гуанинмонофосфат (гуаниловая кислота, GMP) в присутствии фосфорибозилпирофосфата. Для лечения гиперурикемии и, следовательно, для снижения риска почечнокаменной болезни, уратной нефропатии, подагрического артрита чрезмерную выработку мочевой кислоты контролируют с использованием аллопуринола, который блокирует метаболизм гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту, катализируемый ксантин-оксидазой.

Ажитация при болезни Альцгеймера относится к группе из нескольких поведенческих симптомов, ассоциированных с заболеванием. Ажитация развивается по мере того, как заболевание прогрессирует, и происходит наряду с потерей когнитивных способностей. Группа симптомов включает в себя тревожность, депрессию, раздражительность и моторное возбуждение (такое как шагание, бесцельное хождение, постоянное движение). Другие симптомы, которые могут иметь место, включают в себя нарушения сна, бредовые идеи, галлюцинации, компульсивное поведение, агрессию и общий эмоциональный стресс. Ажитация может возникать примерно у половины всех индивидов с болезнью Альцгеймера. Ажитация ассоциирована с пациентами, которые имеют плохое качество жизни, ухудшая отношения с семьей и профессиональными сиделками, осуществляющими уход за больными, что в конечном итоге приводит к помещению в учреждение интернатного типа с медицинским уходом.

Синдром ломкой X-хромосомы (также называемый синдромом Мартина-Белл) представляет собой генетическое состояние, которое вызывает ряд проблем с развитием, в том числе нарушения обучаемости и нарушение когнитивных функций. Обычно мужчины страдают от этого нарушения сильнее, чем женщины. Синдром ломкой X-хромосомы имеет сцепленный с X-хромосомой доминантный характер наследования. Синдром ломкой X-хромосомы встречается примерно у 1 из 4000 мужчин и 1 из 8000 женщин. Этот синдром вызван потерей белка FMRP (fragile X mental retardation protein), обычно обусловленной транскрипционным сайленсингом в результате увеличения количества CGG повтора в 5' нетранслируемом участке гена *FMRI* (см., например, Verkerk et al., *Cell* 65:905-14 (1991)).

Пораженные индивиды обычно характеризуются задержкой речевого развития до возраста 2 лет. Большинство мужчин с синдромом ломкой X-хромосомы имеют умственную отсталость со степенью тяжести от легкой до умеренной, в то время как приблизительно одна треть пораженных женщин имеют умственную отсталость. У детей с синдромом ломкой X-хромосомы также могут проявляться проблемы с поведением, в том числе тревожность, дефицит внимания, тревожность и гиперактивное поведение, такое как беспокойное движение или импульсивные действия. Детям с синдромом ломкой X-хромосомы и детям, которые имеют дефицит внимания, может быть поставлен диагноз расстройство дефицита внимания (ADD), который включает в себя нарушенную способность удерживать внимание и трудность с концентрацией на конкретных задачах. Приблизительно одна третья часть индивидов с синдромом ломкой X-хромосомы имеют признаки расстройств аутистического спектра, которые затрагивают общение и социальное взаимодействие, например, тревожность и повторяющееся стереотипное поведение (*т.е.* стереотипия). Судорожные припадки встречаются приблизительно у 15 процентов мужчин и приблизительно у 5 процентов женщин с этим синдромом.

У пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы происходит более чем в 200-кратное увеличение количества CGG повтора. Если увеличение количества повтора происходит в меньшей степени (*т.е.* приблизительно в 50-200 раз), происходит пермутация гена *FMRI*, и FMRP вырабатывается на некотором уровне. Пермутация гена *FMRI* может приводить в результате к другому генетическому состоянию, называемому синдромом тремора-атаксии, ассоциированной с ломкой X-хромосомой (FXTAS). FXTAS характеризуется трудностями с движением и проблемами с когнитивной функцией. FXTAS представляет собой расстройство с поздним началом, обычно возникающее в возрасте после 50 лет; симптомы ухудшаются с возрастом. Это состояние также поражает мужчин более часто и более тяжело, чем женщин, причем поражается приблизительно 1 человек из 3000.

Характеристики FXTAS включают в себя проблемы с координацией и поддержанием равновесия (атаксия) и интенционный тремор, который представляет собой дрожь или тряску конечности, когда пораженный индивид пытается выполнить произвольное движение, такое как попытка дотянуться до объекта. Чаще, вначале развивается интенционный тремор, за которым следует через несколько лет следует атаксия. Не все лица с FXTAS имеют оба признака. У многих пораженных индивидов развиваются другие проблемы с движением, такие как болезнь Паркинсона, которые включают в себя тремор в неподвижном состоянии (тремор в состоянии покоя), ригидность и необычно медленные движения (брадикинезия). Кроме того, пораженные индивиды могут иметь уменьшенную чувствительность, онемение или покалывание, боль или мышечную слабость в нижних конечностях. У некоторых людей с FXTAS присутствуют проблемы с автономной нервной системой, приводящие к неспособности контролировать мочевой пузырь или кишечник.

Женщины, которые имеют премутацию в своем гене *FMRI*, имеют более высокий риск синдрома истощения яичников (синдром истощения яичников, ассоциированный с ломкой X-хромосомой) и имеют более высокий риск рождения детей, которые имеют синдром ломкой X-хромосомы. Синдром истощения яичников, ассоциированный с ломкой X-хромосомой, является причиной бесплодия и ранней менопаузы.

Не существует одинаково эффективного вмешательства для контроля нейроповеденческих аспектов синдрома ломкой X-хромосомы или FXTAS. Таким образом, необходимы более эффективные методы лечения для контроля состояний, ассоциированных с этими генетическими заболеваниями.

Расстройство аутистического спектра (ASD) представляет собой ряд комплексных нарушений развития нервной системы, характеризующиеся нарушениями социальных навыков; сложностями в общении и ограниченными, повторяющимися и стереотипными паттернами поведения (стереотипия). Аутистическое расстройство, иногда называемое аутизмом или классическим ASD, представляет собой наиболее тяжелую форму ASD. Другие состояния включают в себя более слабую форму, известную как синдром Аспергера, дезинтегративное расстройство детского возраста, pervazivное расстройство развития, которое не определяется иначе (обычно называемое PDD-NOS). Несмотря на то что ASD существенно отличается по характеру и тяжести, он встречается во всех этнических и социоэкономических группах и поражает каждую возрастную группу. На основании современных данных эксперты оценивают, что приблизительно один из 70 детей в возрасте восьми лет будет иметь ASD. Мужчины имеют ASD с четырех-пяти-кратно большей вероятностью, чем женщины. Характерным признаком ASD является нарушенное

социальное взаимодействие. Многие дети с ASD демонстрируют повторяющиеся движения, такие как раскачивание и вращение, или проявляют агрессивное поведение, такое как кусание или бодание.

Депрессия является общим признаком психического заболевания независимо от его природы и источника. У лица, имеющего в анамнезе серьезное психическое расстройство, существует практически такая же вероятность развития большой депрессии, что и у кого-либо, кто сам имел большую депрессию в прошлом. Приблизительно 20% населения США сообщают о по меньшей мере одном симптоме депрессии за указанный месяц, и 12% сообщают о двух или более эпизодах за год. Аффективные расстройства представляют собой категорию психиатрических расстройств, при которых основная проблема преимущественно воздействует на устойчивое эмоциональное состояние личности (ее настроение). Биполярное расстройство является менее распространенным, встречаясь с частотой 1% в общей популяции, но некоторые полагают, что диагноз часто упускают из виду, поскольку о маниакальной экзальтации слишком редко сообщают как о болезни. Биполярное расстройство представляет собой болезнь, включающую один или несколько эпизодов серьезного маниакального и депрессивного состояния. Иногда лицо может испытывать только симптомы маниакального состояния. Если лицо испытывает только ощущение грусти, то его состояние считают депрессией. В ходе эпизодов биполярного расстройства, настроение лица может колебаться от чрезмерно «восторженного» и/или раздражительного до грустного и безнадежного с периодами нормального настроения между ними.

Большое депрессивное расстройство является одним из наиболее распространенных психических заболеваний. Депрессия вызывает потерю людьми удовольствия от повседневной жизни, может осложнять другие медицинские состояния и даже может быть достаточно серьезным для того, чтобы привести к суициду. Депрессия может возникать у любого человека, в любом возрасте и у людей любой расы или этнической группы. Лечение депрессии обычно осуществляют с использованием лекарственных препаратов, психотерапии или их комбинации. Лекарственные препараты для большого депрессивного расстройства относятся к нескольким классам лекарственных средств, в том числе трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноамин-оксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и атипичные антидепрессанты. Тем не менее, большинство антидепрессантов требуют по меньшей мере 4-6 недель для начала эффективного действия, и многие антидепрессанты имеют неприятные побочные эффекты. Более того, не менее чем у двух третей пациентов с депрессией присутствует терапевтическая неудача при использовании первого антидепрессанта, и до трети

пациентов с депрессией не отвечают на несколько попыток лечения. С учетом неприятных и потенциально серьезных побочных эффектов, ассоциированных с этими лекарственными препаратами, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения депрессии при аффективных расстройствах и связанных с ними симптомов.

Синдром Ретта (РТТ), первоначально называвшийся цереброатрофической гипераммониемией, представляет собой редкое генетическое постнатальное неврологическое нарушение серого вещества головного мозга, которое поражает как пациентов-женщин и пациентов-мужчин, преимущественно женщин. Синдром Ретта вызывает проблемы в функционировании головного мозга, которые затрагивают когнитивную, сенсорную, эмоциональную, двигательную и автономную функцию. Наиболее частые проблемы, которые имеют место, включают в себя проблемы, затрагивающие обучение, речь, чувственные ощущения, настроение, движение, дыхание, сердечную функцию, жевание, глотание и пищеварение. Он характеризуется нормальным ростом и развитием в раннем возрасте, за которым следует замедление развития, потеря целенаправленного использования рук, характерные движения рук, замедленный рост головного мозга и головы, проблемы с ходьбой, судорожные припадки и умственная отсталость. В частности, обычными симптомами являются повторяющиеся стереотипные движения руками, такие как выкручивание и/или повторяющееся помещение рук в рот. Апраксия — неспособность выполнять двигательные функции, вероятно, является наиболее тяжелым инвалидизирующим симптомом синдрома Ретта, препятствующим каждому движению тела, в том числе движению глаз и речи. Дети с синдромом Ретта часто демонстрируют поведение, подобное аутистическому, на ранних этапах развития (http://www.ninds.nih.gov/disorders/rett/detail_rett.htm).

Почти все случаи синдрома Ретта вызваны мутацией в гене метил-СрG-связывающего белка 2 или МЕСР2. Ген МЕСР2 содержит инструкции для синтеза белка, называемого метилцитозин-связывающим белком 2 (MeCP2), который требуется для развития головного мозга и действует как один из многих биохимических переключателей, которые могут либо повышать экспрессию генов, либо давать другим генам инструкции, когда выключаться и останавливать выработку своих собственных уникальных белков. Поскольку ген МЕСР2 не функционирует надлежащим образом у индивидов с синдромом Ретта, вырабатываются недостаточные количества белка или формы белка, имеющие структурные аномалии, и он может вызывать аномальную экспрессию других генов. Тем не менее, не каждый, кто имеет мутацию в МЕСР2, имеет синдром Ретта. Несмотря на то что синдром Ретта представляет собой генетическое нарушение, менее 1 процента зарегистрированных случаев наследуются или передаются от одного поколения к

следующему. Большинство случаев являются спонтанными, что значит, что мутация происходит спонтанно. Согласно оценке синдром Ретта поражает каждую 10000-15000 живую рожденную девочку и присутствует во всех расовых и этнических группах во всем мире.

Хорея-акантоцитоз (ChAc) представляет собой неврологическое расстройство, которое затрагивает движения во многих частях тела. Хорея относится к непроизвольным рывковым движениям, осуществляемым людьми с этим расстройством. Люди с этим состоянием также имеют аномальные звездообразные эритроциты (акантоцитоз). Это расстройство представляет собой одно из группы состояний, называемых нейроакантоцитозами, которые включают неврологические проблемы и аномальные эритроциты. С клинической точки зрения она характеризуется подобным болезни Хантингтона фенотипом с прогрессирующими неврологическими симптомами, в том числе нарушениями движений, психиатрическими проявлениями и когнитивными нарушениями. Хорея также может быть ассоциирована с болезнью Хантингтона, и для ее лечения можно использовать способы и композиции, представленные в данном документе.

Распространенность и частота возникновения хореи-акантоцитоза неизвестны, но согласно оценке в мире существуют около 1000 случаев. Дебют заболевания начинается в старшем подростковом возрасте, и начальное проявление часто представляет собой малозаметные когнитивные или психиатрические симптомы. В ходе течения заболевания у большинства пациентов проявляется характерный фенотип, включающий в себя хорею. У большинства пациентов развивается генерализованная хорея и некоторая степень паркинсонизма. Частым является ухудшение памяти и способности к целенаправленной деятельности. Психиатрические проявления являются распространенными и могут присутствовать в виде подобного шизофрении психоза или обсессивно-компульсивного расстройства (OCD). Хорея-акантоцитоз обычно медленно прогрессирует в течение 15-30 лет, но может происходить внезапная смерть, преимущественно вызванная судорожными припадками или вовлечением в патологический процесс вегетативной нервной системы.

Хорея-акантоцитоз вызвана различными мутациями в гене VPS13A, кодирующем хореин. Не наблюдалось очевидных корреляций генотип-фенотип. Это состояние имеет аутосомно-рецессивный характер наследования, что значит, что обе копии гена в каждой клетке имеют мутации. Каждый из родителей индивида с аутосомно-рецессивным состоянием несет одну копию мутированного гена, но у них, как правило, не проявляются признаки и симптомы состояния.

В контексте данного документа «синдром делеции 22q11.2» (22q11.2 DS) также известен как велокардиофациальный синдром («VCFS»), синдром ДиДжорджи, CATCH 22,

и его реже называют последовательностью ДиДжорджи, микроделецией 22q11.2, моносомией 22q11, синдромом кричащего лица, синдромом Седлакова, синдромом Шпрингцена, синдромом Такао или кардиофациальным синдромом Кайлера. Он представляет собой аутосомно-доминантное генетическое состояние, которое возникает в результате делеции генов на 22 хромосоме в сегменте q11.2. Примерно 90% индивидов с VCFS имеют делецию 3 мегабаз с делецией двух генов, COMT и TBX1, которые специфически ассоциированы с VCFS. Только ~10% индивидов имеют меньшую делецию 1,5 мегабаз, которая, как правило, включает в себя делецию TBX1 и COMT. Тем не менее, были идентифицированы не все гены, связанные с VCFS.

В контексте данного документа «COMT» представляет собой ключевой фермент для регуляции катехолиновых соединений, в том числе дофамина, адреналина и норадреналина. Индивиды с VCFS имеют примерно на 50% меньше мРНК COMT, экспрессию белка COMT и активность фермента COMT по сравнению с нормальными субъектами. Характерные поведенческие проявления VCFS могут быть связаны с дисрегуляцией дофамина, являющейся результатом геплонедостаточности COMT. Тем не менее, они могут усугубляться присутствием аллеля COMT с низкой активностью, что приводит к дополнительной дисрегуляции у пациентов с VCFS. COMT содержит общий функциональный полиморфизм, Val158Met (rs4680), который ведет к изменениям активности фермента. Индивиды с VCFS, которые имеют единственную копию аллеля Met, имеют весьма низкую активность COMT. По сравнению со взрослыми с VCFS, несущими аллель Val COMT, те, кто несет аллель Met, обычно имеют повышенный риск психотических расстройств, других психоневрологических синдромов и имеют более тяжелые когнитивные расстройства.

Соответственно, в соответствии с различными вариантами осуществления, которые раскрыты в данном документе, предусмотрены способы лечения гиперкинетического двигательного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы лекарственного средства валбеназина или валбеназина дитозилата. В соответствии с одним вариантом осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой позднюю дискинезию, синдром Туретта, болезнь Хантингтона, хорею, ассоциированную с болезнью Хантингтона, или тики. В соответствии с другими вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой атаксию, хорею, дистонию, гемифациальный спазм, миоклонус, синдром беспокойных ног или тремор.

В соответствии с другими вариантами осуществления предусмотрены способы лечения неврологических и/или психических заболеваний и расстройств у субъекта,

нуждающегося в этом, посредством введения пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы лекарственного средства валбеназина или валбеназина дитозилата. В соответствии с одним вариантом осуществления неврологическое и/или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное нарушение, аффективное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, маниакальное состояние при аффективном расстройстве, депрессивное состояние при аффективном расстройстве, невосприимчивое к лечению обсессивно-компульсивное расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Нихана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора-атаксии, ассоциированной с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хорею-акантоцитоз.

В контексте данного документа термин «субъект» означает млекопитающее, в том числе человека. Термин «пациент» используют в данном раскрытии синонимично с термином «субъект».

В контексте данного документа фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству терапевтического средства для лечения, ослабления или предупреждения заболевания или состояния или для проявления выявляемого терапевтического или профилактического эффекта. Этот эффект выявляют, например, на основании уменьшения размера опухоли. Эффект также выявляют, например, на основании химических маркеров, уровней стероидов или уровней антигена. Терапевтические эффекты также включают в себя уменьшение физических симптомов, как например, пониженная температура тела. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от размера и состояния здоровья субъекта, природы и степени выраженности состояния, терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и других переменных, известных специалистам в данной области техники. Эффективное количество для данной ситуации определяют с помощью стандартного проведения экспериментов, и оно находится на усмотрении врача.

В контексте данного документа «лечение» включает в себя терапевтические применения для замедления или прекращения прогрессирования расстройства, профилактическое применение для предупреждения развития расстройства и/или обращения развития расстройства. Обращение развития расстройства отличается от терапевтического применения, которое замедляет или прекращает расстройство, тем, что в случае способа обращения не только полностью прекращается прогрессирование

расстройства, поведение клеток в некоторой мере возвращается к нормальному состоянию, которое наблюдалось бы при отсутствии расстройства.

В контексте данного документа «размер капсулы» или «номер размера капсулы» относится к международно принятой системе нумерации для размеров капсул, применяемой в одобренных к применению в США лекарственных препаратах, которые представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1

Размер капсулы	000	00E	00	0E	0	1	2	3	4	5
Вместимость пустой капсулы (мл)										
Емкость	1,37	1,00	0,90	0,78	0,68	0,48	0,36	0,27	0,20	0,13
Общая длина пустой капсулы в закрытом состоянии										
(мм)	26,1	25,3	23,4	23,5	21,6	19,4	17,6	15,7	14,3	11,1
Допустимое отклонение (мм)	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,4
Отдельные значения длины пустой капсулы (колпачок)										
Колпачок (мм)	12,95	12,95	11,80	11,68	10,85	9,85	8,80	8,00	7,20	6,20
Допустимое отклонение	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,29
Отдельные значения длины пустой капсулы (корпус)										
Корпус (мм)	22,20	22,20	20,22	20,19	18,35	16,40	15,15	13,45	12,10	9,30
Допустимое отклонение	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,29
Наружный диаметр пустой капсулы										
Колпачок (мм)	9,91	8,58	8,56	7,65	7,64	6,96	6,39	5,85	5,33	4,91
Корпус (мм)	9,55	8,25	8,23	7,36	7,35	6,63	6,12	5,6	5,08	4,68

В контексте данного документа «однородность смеси» относится к однородности твердого вещества и может представлять либо значение для одного образца, либо среднее значение для более чем одного образца.

В контексте данного документа «однородность содержания» относится к однородности содержания валбеназина в единичных лекарственных формах, например, капсулах, после получения состава.

В контексте данного документа «стратифицированный отбор проб» относится к процессу сознательного отбора проб из различных мест в пределах лота или партии или в различные фазы или периоды процесса с получением образца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стратифицированный отбор проб из смеси и дозируемых единиц специально направлен либо на места, находящиеся в смесителе, либо на период в ходе операции прессования/заполнения, на которых существует более высокий риск получения ошибочных результатов однородности содержания.

В соответствии с различными вариантами осуществления предусмотрена твердая фармацевтическая композиция, содержащая валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, изомальт, гидроксипропилметилцеллюлозу, частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал и стеарат магния. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой валбеназина дитозилат.

В соответствии с различными вариантами осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в твердой фармацевтической композиции на уровне, находящемся в диапазоне приблизительно 20–160 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 20 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 40 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 60 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 80 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 100 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 120 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 140 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 160 мг в пересчете на свободное основание.

В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназина дитозилат присутствует в единичной лекарственной форме твердой фармацевтической композиции на уровне, составляющем по меньшей мере 30% по массе от общей массы единичной лекарственной формы. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназина дитозилат присутствует на уровне, составляющем по меньшей мере 35% по массе от общей

массы единичной лекарственной формы. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназина дитозилат присутствует на уровне, составляющем по меньшей мере 38% по массе от общей массы единичной лекарственной формы. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназина дитозилат присутствует на уровне, составляющем по меньшей мере 40% по массе от общей массы единичной лекарственной формы. В соответствии с одним вариантом осуществления валбеназина дитозилат присутствует на уровне, составляющем по меньшей мере 45% по массе от общей массы единичной лекарственной формы.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена твердая фармацевтическая композиция валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли, причем твердая фармацевтическая композиция присутствует в единичной лекарственной форме, подходящей для перорального введения. В соответствии с одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма составлена для приема дозы один раз в сутки. В соответствии с еще одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма составлена для приема дозы два раза, три раза или четыре раза в сутки.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма твердой фармацевтической композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли, которая представлена в данном документе, причем единичная лекарственная форма имеет форму капсулы. В соответствии с одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма представляет собой пероральный дозируемый продукт. В соответствии с одним вариантом осуществления капсула имеет 0-й размер или меньше. В соответствии с одним вариантом осуществления капсула имеет 1-й размер или меньше. В соответствии с одним вариантом осуществления капсула имеет 2-й размер или меньше. В соответствии с одним вариантом осуществления капсула имеет 3-й размер или меньше.

В соответствии с одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма в виде капсулы с твердой фармацевтической композицией валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли, которая представлена в данном документе, характеризуется по меньшей мере 80% растворением через 30 минут в лопастном аппарате для определения растворимости согласно способу 2 из USP и в среде 0,1 н HCl.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция валбеназина или валбеназина дитозилата, которая представлена в данном документе, характеризуется насыпной плотностью, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/мл. В соответствии с еще одним вариантом осуществления твердая фармацевтическая композиция валбеназина или валбеназина дитозилата, которая

представлена в данном документе, характеризуется плотностью после уплотнения, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,6 мг/мл. В соответствии с еще одним вариантом осуществления валбеназина дитозилат в твердой фармацевтической композиции характеризуется распределением частиц по размеру $d(0,9)$ менее 100 мкм.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, имеющая капсулу 1-го размера или меньше и по меньшей мере 80 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. В соответствии с еще одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма с 80 мг валбеназина имеет капсулу 2-го размера или меньше. В соответствии с еще одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма с 80 мг валбеназина имеет капсулу 3-го размера или меньше.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, имеющая капсулу 2-го размера или меньше и по меньшей мере 20 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. В соответствии с еще одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма с 20 мг валбеназина имеет капсулу 3-го размера или меньше.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, имеющая капсулу 2-го размера или меньше и по меньшей мере 40 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. В соответствии с еще одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма с 40 мг валбеназина имеет капсулу 3-го размера или меньше.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, имеющая капсулу 0-го размера или меньше и по меньшей мере 120 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. В соответствии с еще одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма со 120 мг валбеназина имеет капсулу 1-го размера или меньше. В соответствии с еще одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма с 80 мг валбеназина имеет капсулу 2-го размера или меньше.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, в которой содержание валбеназина дитозилата составляет по меньшей мере 35 мас.%. В соответствии с еще одним вариантом осуществления содержание валбеназина дитозилата составляет по меньшей мере 38 мас.%. В соответствии с еще одним вариантом осуществления содержание валбеназина дитозилата

составляет по меньшей мере 40 мас.%. В соответствии с еще одним вариантом осуществления единичная лекарственная форма дополнительно содержит силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, изомальт, гидроксипропилметилцеллюлозу, частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал и стеарат магния.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, в которой содержание валбеназина дитозилата составляет приблизительно 40 мас.%, содержание силикатированной микрокристаллической целлюлозы составляет приблизительно 25 мас.%, содержание изомальта составляет приблизительно 20 мас.%, содержание гидроксипропилметилцеллюлозы составляет приблизительно 5 мас.%, содержание частично предварительно клейстеризованного маисового крахмала составляет приблизительно 7,5 мас.%, и содержание стеарата магния составляет приблизительно 2,5 мас.%.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма, содержащая твердую композицию, описанную в данном документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления единичная лекарственная форма характеризуется средней стратифицированной однородностью содержания, составляющей от приблизительно 99% до приблизительно 100%, причем стандартное отклонение среднего значения составляет менее чем приблизительно 3,5%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления единичная лекарственная форма характеризуется средней стратифицированной однородностью содержания, составляющей от приблизительно 99% до приблизительно 100%, причем стандартная ошибка среднего значения составляет менее чем приблизительно 3,5%.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ перорального введения единичной лекарственной формы валбеназина или валбеназина дитозилата субъекту, нуждающемуся в этом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет неврологическое или психическое заболевание или нарушение. В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет гиперкинетическое двигательное нарушение. В соответствии с еще одним вариантом осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой позднюю дискинезию, синдром Туретта, болезнь Хантингтона или тики.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой позднюю дискинезию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение

представляет собой синдром Туретта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой болезнь Хантингтона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой тики.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой хорею, ассоциированную с болезнью Хантингтона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой атаксию, хорею, дистонию, болезнь Хантингтона, миоклонус, синдром беспокойных ног или тремор.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления у пациента было определено наличие синдрома делеции 22q11.2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент предрасположен к развитию психического расстройства вследствие наличия у пациента синдрома делеции 22q11.2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления у пациента было определено наличие гаплонедостаточности COMT. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пациент предрасположен к развитию психического расстройства вследствие присутствия у пациента гаплонедостаточности COMT.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное нарушение, аффективное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, маниакальное состояние при аффективном расстройстве, депрессивное состояние при аффективном расстройстве, невосприимчивое к лечению обсессивно-компульсивное расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Нихана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора-атаксии, ассоциированной с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хорею-акантоцитоз.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ лечения гиперкинетического двигательного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы лекарственного средства валбеназина или валбеназина дитозилата, которая представлена в данном документе. В соответствии с еще одним вариантом осуществления гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой позднюю дискинезию, синдром Туретта, болезнь Хантингтона или тики.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма, которая описана в данном документе, для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом.

При практическом осуществлении способов, раскрытых в данном документе, валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить пациенту в течение первого периода времени с последующим вторым периодом времени, причем валбеназин или фармацевтически приемлемую соль вводят на более низком уровне в течение первого периода времени, чем в течение второго периода времени. Первый период времени может составлять, например, сутки, недели или месяцы. В соответствии с одним вариантом осуществления первый период времени составляет одну неделю. При ежедневном введении в пероральной единичной лекарственной форме валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль могут присутствовать в первой единичной лекарственной форме на уровне, составляющем приблизительно 40 мг в пересчете на свободное основание. После периода времени, такого как одна неделя, можно затем вводить вторую суточную пероральную единичную лекарственную форму. Например, валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль могут присутствовать во второй единичной лекарственной форме на уровне, составляющем приблизительно 80 мг в пересчете на свободное основание.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен набор с несколькими пероральными единичными лекарственными формами твердой фармацевтической композиции валбеназина или валбеназина дитозилата в комбинации с инструкциями по введению.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен набор с несколькими пероральными единичными лекарственными формами твердой композиции валбеназина или валбеназина дитозилата в комбинации с инструкциями по введению.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ получения единичной лекарственной формы валбеназина дитозилата в соответствии с фиг. 1.

Также предусмотрен способ получения твердой композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли, причем способ предусматривает:

- a) воздействие на смесь валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере одного нерастворимого в воде наполнителя и по меньшей мере одного водорастворимого разбавителя измельчением;
- b) смешивание продукта со стадии a) по меньшей мере с одним связующим средством и по меньшей мере одним разрыхлителем;
- c) определение однородности смеси у продукта со стадии b) и

d) смешивание продукта со стадии b) по меньшей мере с одним смазывающим средством, только если однородность смеси удовлетворяет предварительно определенным критериям, с получением твердой фармацевтической композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно предусматривает стадии: e) определения плотности и/или распределения частиц по размеру у продукта со стадии d) и f) воздействия на продукт со стадии d) сухой грануляцией с получением гранул валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли, только если плотность и/или распределение частиц по размеру удовлетворяют предварительно определенным критериям.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно предусматривает стадии: g) определения плотности и/или распределения частиц по размеру у продукта со стадии f) и h) смешивания гранул со стадии f) по меньшей мере с одним смазывающим средством, только если плотность и/или распределение частиц по размеру удовлетворяют предварительно определенным критериям.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно предусматривает стадии: i) определения плотности и/или однородности смеси у продукта со стадии h) и j) инкапсуляции продукта со стадии h) с получением единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, только если плотность и/или однородность смеси удовлетворяют предварительно определенным критериям.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно предусматривает стадии: определения распадаемости и/или однородности содержания у единичной лекарственной формы.

Способы определения распадаемости, однородности содержания, плотности, распределения частиц по размеру и однородности смеси являются известными в уровне техники, в том числе способы, описанные в Фармакопее США («USP») в статье 905 (Однородность дозируемых единиц (2016)); статье 711 USP (Растворимость (2011)); статье 616 USP (Насыпная плотность и плотность после уплотнения порошков (2015)); статье 429 USP (Измерение размера частиц с помощью дифракции света (2016)) и статье 701 USP (Распадаемость (2016)), каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всех отношениях.

Также предусмотрен способ получения единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает: инкапсуляцию твердой композиции, которая описана в данном

документе, с получением единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль.

Также предусмотрен способ получения единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает: инкапсуляцию пластифицированной смеси с получением твердой композиции, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, причем пластифицированная смесь содержит гранулы валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно смазывающее средство.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пластифицированную смесь получают с помощью способа, предусматривающего стадии: смешивания по меньшей мере одного смазывающего средства с гранулами валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли с получением пластифицированной смеси.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гранулы валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли получают с помощью способа, предусматривающего стадии: сухой грануляции смеси с получением гранул валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сухая грануляция смеси предусматривает подачу смеси самотеком через роликовый компактор.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления смесь получают с помощью способа, предусматривающего стадии: смешивания по меньшей мере одного смазывающего средства с внутригранулярной смесью с получением смеси.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутригранулярную смесь получают с помощью способа, предусматривающего смешивание предварительной смеси по меньшей мере с одним разрыхлителем и по меньшей мере одним связующим средством с получением внутригранулярной смеси.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предварительную смесь получают с помощью способа, предусматривающего стадии: смешивания валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним нерастворимым в воде наполнителем и по меньшей мере одним водорастворимым разбавителем с получением предварительной смеси.

Также предусмотрен способ получения единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает:

получение дисперсии валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере в одном нерастворимом в воде наполнителе и по меньшей мере одном водорастворимом разбавителе с получением предварительной смеси;

смешивание предварительной смеси с одним или несколькими вспомогательными веществами с получением смеси;

грануляцию смеси с получением гранулированной смеси;

необязательно, смешивание гранулированной смеси с одним или несколькими вспомогательными веществами с получением пластифицированной смеси и

инкапсуляцию пластифицированной смеси.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма, содержащая валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, полученная с помощью любого из способов, описанных в данном документе.

Также предусмотрена твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется насыпной плотностью, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/мл.

Также предусмотрена твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется плотностью после уплотнения, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,6 мг/мл.

Также предусмотрена твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется распределением частиц по размеру $d(0,9)$ менее 100 мкм.

Также предусмотрена твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси, составляющей от приблизительно 90% до приблизительно 110%, при этом относительное стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция характеризуется однородностью смеси от приблизительно 95% до приблизительно 105%, причем относительное стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

Также предусмотрена твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым

вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси, составляющей от приблизительно 90% до приблизительно 110%, при этом стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция характеризуется однородностью смеси от приблизительно 95% до приблизительно 105%, причем стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, находящемся в диапазоне приблизительно 20–160 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 20 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 40 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 60 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 80 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 120 мг в пересчете на свободное основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 160 мг в пересчете на свободное основание.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция содержит валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем по меньшей мере приблизительно 35 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция содержит валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем по меньшей мере приблизительно 38 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция содержит валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем по меньшей мере приблизительно 40 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция содержит

валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем по меньшей мере приблизительно 45 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция содержит валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем приблизительно 40 мас.%.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой тозилатную соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой валбеназина дитозилат.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция содержит гранулы валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гранулы получают посредством сухой грануляции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гранулы получают посредством роликового компактирования.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция содержит смесь гранул валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества по меньшей мере с одним смазывающим средством.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере одно смазывающее средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция содержит по меньшей мере одно смазывающее средство в количестве от приблизительно 0,25 мас.% до приблизительно 5 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция содержит по меньшей мере одно смазывающее средство в количестве, составляющем приблизительно 2,5 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно смазывающее средство выбрано из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, талька, крахмала и коллоидной двуокиси кремния (диоксида кремния). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно смазывающее средство представляет собой стеарат магния.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере один разрыхлитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве, составляющем от

приблизительно 1 мас.% до приблизительно 10 мас.%, как например, от приблизительно 2 мас.% до приблизительно 9 мас.%, как например, от приблизительно 3 мас.% до приблизительно 8 мас.%, как например, от приблизительно 4 мас.% до приблизительно 8 мас.%, как например, от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 8 мас.%, как например, от приблизительно 6 мас.% до приблизительно 8 мас.%, как например, от приблизительно 7 мас.% до приблизительно 8 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве, составляющем приблизительно 7,5 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один разрыхлитель выбран из крахмала, альгиновой кислоты, крахмалгликолята натрия, кроскармеллозы, кросповидона, целлюлозы и шипучих систем на основе сочетания кислота-карбонат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один разрыхлитель представляет собой крахмал.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере одно связующее средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере связующее средство присутствует в количестве от приблизительно 0,5 мас.% до приблизительно 5 мас.%, как например, от приблизительно 2 мас.% до приблизительно 5 мас.%, как например, от приблизительно 3 мас.% до приблизительно 5 мас.%, как например, от приблизительно 4 мас.% до приблизительно 5 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере связующее средство присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно связующее средство выбрано из гипромеллозы, поливинилпирролидона, натуральных камедей (например, гуммиарабика), микрокристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, сахарозы, крахмала и желатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно связующее средство представляет собой гипромеллозу.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере один водорастворимый разбавитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один водорастворимый разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 95 мас.%, как например, от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 80 мас.%, как например, от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 60 мас.%, как например, от приблизительно 20 мас.% до

приблизительно 40 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один водорастворимый разбавитель присутствует в количестве, составляющем приблизительно 20 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один водорастворимый разбавитель выбран из лактозы, маннита, изомальта, сахарозы, декстрозы и сорбита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один водорастворимый разбавитель представляет собой изомальт.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один нерастворимый наполнитель присутствует в количестве от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 95 мас.%, как например, от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 80 мас.%, как например, от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 60 мас.%, как например, от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 40 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один нерастворимый наполнитель присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25 мас.%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один водорастворимый наполнитель выбран из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, дигидрата фосфата дикальция и карбоната кальция. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере один водорастворимый наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердая композиция представляет собой твердую фармацевтическую композицию.

Также предусмотрен пероральный дозированный продукт, содержащий твердую композицию, описанную в данном документе.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма, полученная из твердой композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, причем твердая композиция характеризуется насыпной плотностью, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,6 мг/мл.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма, полученная из твердой композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, причем твердая композиция характеризуется плотностью после уплотнения, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,6 мг/мл.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма, полученная из твердой композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, причем твердая композиция характеризуется распределением частиц по размеру $d(0,9)$ менее 100 мкм.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма, полученная из твердой композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси, составляющей от приблизительно 90% до приблизительно 110%, причем относительное стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

Также предусмотрена единичная лекарственная форма, полученная из твердой композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси, составляющей от приблизительно 90% до приблизительно 110%, при этом стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена композиция, содержащая валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, изомальт, гидроксипропилметилцеллюлозу, частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал и стеарат магния. В соответствии с еще одним вариантом осуществления композиция имеет соответствующие свойства для производства единичной дозы, в том числе деагломерацию, текучесть гранул, смешиваемость, однородность, прессуемость, характеристики инкапсуляции, параметры сухой грануляции и характеристики гранул.

Физические характеристики гранул и конечной пластифицированной смеси включают в себя насыпную плотность и плотность после уплотнения, показатель текучести и распределение частиц по размеру (PSD). В соответствии с одним вариантом осуществления композиция характеризуется однородностью смеси для конечных пластифицированных смесей, однородностью массы заполненной капсулы и профилями растворения и однородностью содержания. Содержание и однородность дозируемых единиц получают с помощью достаточной деагломерации и последующего диспергирования лекарственной субстанции в разбавителях в виде изомальта и силикатированной микрокристаллической целлюлозы. Ненадлежащие рабочие параметры могут приводить в результате к плохой текучести и прессуемости гранул, что может оказывать воздействие на инкапсуляцию.

Смешивание осуществляют в контролируемой среде, минимизирующей воздействие влаги. Недостаточное смешивание может оказывать воздействие на содержание и однородность дозируемых единиц. Чрезмерное смешивание с гидрофобным стеаратом магния может оказывать воздействие на растворение.

Каждый и любой процесс, способ, композиция или применение, описанные в данном документе, необязательно, включают в себя ограничение «причем пероральная лекарственная форма не представляет собой капсулу, содержащую 80 мг свободного основания валбеназина в комбинации с гипромеллозой, изомальтом, стеаратом магния, предварительно клейстеризованным крахмалом и силикатированной микрокристаллической целлюлозой».

Каждый и любой процесс, способ, композиция или применение, описанные в данном документе, необязательно, включают в себя ограничение «причем пероральная лекарственная форма не представляет собой капсулу, содержащую 40 мг свободного основания валбеназина в комбинации с коллоидным диоксидом кремния, стеаратом магния, маннитом и предварительно клейстеризованным крахмалом».

Каждый и любой процесс, способ, композиция или применение, описанные в данном документе, необязательно, включают в себя ограничение «причем пероральная лекарственная форма не представляет собой капсулу, содержащую 80 мг свободного основания валбеназина в комбинации с маннитом, частично предварительно клейстеризованным маисовым крахмалом, коллоидной двуокисью кремния и стеаратом магния».

Каждый и любой процесс, способ, композиция или применение, описанные в данном документе, необязательно, включают в себя ограничение «причем пероральная лекарственная форма не представляет собой капсулу, содержащую 40 мг свободного основания валбеназина в комбинации с маннитом, частично предварительно клейстеризованным маисовым крахмалом, коллоидной двуокисью кремния и стеаратом магния».

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Получение капсулы, содержащей 80 мг валбеназина

Капсулы, содержащие 80 мг валбеназина (в пересчете на свободное основание), можно получать в соответствии с процедурой, изложенной ниже, и состав иллюстративных таблеток перечислен в таблице 2. Блок-схема процесса производства капсул валбеназина, 80 мг, которая предусматривает типовые процессы смешивания (в барабане) при низком

усилии сдвига, просеивания, роликового компактирования и инкапсуляции, представлена на фиг. 1.

Таблица 2

Компонент	Количество на 80 мг капсулу		Функция
	(мг/капсула)	(мас.%)	
Валбеназина дитозилат	145,80	40,0	Активный ингредиент
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза	91,25	25,0	Разбавитель
Изомальт	73,00	20,0	Разбавитель
Частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал	27,38	7,5	Разрыхлитель
Гидроксипропилметилцеллюлоза	18,25	5,0	Связующее средство
Стеарат магния	9,12	2,5	Смазывающее средство
Общая масса наполнения капсулы	364,80	100,00	-
Твердая желатиновая капсула – размер №1	1	-	Оболочка

Валбеназина дитозилат, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу (USP), изомальт (USNF), частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал (USNF), гидроксипропилметилцеллюлозу (USNF) и стеарат магния (USNF) отвешивали в соответствии с количествами, указанными в таблице 2.

Подготовка

Изомальт пропускали через ситовую мельницу, оснащенную ситом с отверстиями размером 813 мкм или эквивалентным ситом с круглыми отверстиями, в технологическую емкость для смешивания. Просеянный компонент в виде изомальта затем смешивали.

Предварительное смешивание и просеивание

Следующие компоненты пропускали в технологическую емкость через ситовую мельницу, оснащенную ситом с отверстиями размером ~813 мкм или эквивалентным ситом с круглыми отверстиями:

- a. валбеназина дитозилат;
- b. силикатированная микрокристаллическая целлюлоза («SMCC»).

Компоненты затем смешивали.

Удаление комков

Смесь переносили с помощью вакуума через буферный резервуар, оснащенный ситом с отверстиями размером ~813 мкм или эквивалентным ситом с круглыми отверстиями.

Предварительное смешивание №2

Просеянные компоненты опять смешивали.

Внутригранулярное смешивание

Следующие компоненты затем пропускали в технологическую емкость через ситовую мельницу, оснащенную ситом с отверстиями размером ~813 мкм или эквивалентным ситом с круглыми отверстиями:

- a. частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал;
- b. гидроксипропилметилцеллюлоза.

Компоненты затем смешивали. Недостаточная деагломерация и последующее диспергирование валбеназина дитозилата в разбавителе в виде изомальта и SMCC могут потенциально оказывать воздействие на содержание и однородность дозируемых единиц.

Смешивание со смазывающим средством

Стеарат магния просеивали вручную (сито с отверстиями размером ~1 мм) (количество внутри гранул корректировали при необходимости, исходя из выхода предварительно пластифицированной смеси – предел 98%) в открытую технологическую емкость для смешивания. Компоненты затем смешивали. Желаемым результатом для этой стадии является улучшенная текучесть с повышенной насыпной плотностью и плотностью после уплотнения и улучшенное распределение частиц по размеру.

Роликовое компактирование

Смесь затем подавали самотеком через роликовый компактор с мельничным ситом с отверстиями размером 0,8–1,0 мм. Характеристики смеси являются важными факторами, которые необходимо учитывать для определения того, как хорошо смесь будет подвергаться обработке в ходе инкапсуляции. Ненадлежащие рабочие параметры могут приводить в результате к плохой текучести и прессуемости гранул, что оказывает воздействие на инкапсуляцию. Высокая растворимость API и вспомогательных веществ не должна оказывать воздействие на растворение. Все смеси после роликового компактирования демонстрировали улучшение по сравнению со свойствами исходной внутригранулярной смеси, что подтверждает лучшую массовую однородность капсул.

Окончательное смешивание со смазывающим средством

Стеарат магния просеивали вручную (сито с отверстиями размером ~1 мм) (количество нужно корректировать при необходимости, исходя из выхода предварительно

пластифицированной смеси – предел 98%) в открытую технологическую емкость для смешивания. Компоненты затем смешивали. Желаемым результатом этой стадии является однородная и свободнотекучая конечная смесь для инкапсулирования. Недостаточное смешивание может оказывать воздействие на содержание и однородность дозируемых единиц. Чрезмерное смешивание с гидрофобным стеаратом магния может оказывать воздействие на растворение. Смешивание осуществляют в контролируемой среде, минимизирующей воздействие влаги.

Инкапсуляция

Пластифицированную смесь переносили в машину для автоматической инкапсуляции и заключали в капсулу 1-го размера. Ненадлежащие настройки оборудования для инкапсулирования могут оказывать воздействие на внешний вид оболочки заполненных капсул. Масса наполненной капсулы может оказывать воздействие на однородность содержания и дозы. Запрессовка наполнителя в капсулу может оказывать воздействие на растворение и массу содержимого капсулы/однородность содержания.

Инкапсуляцию осуществляют в контролируемой среде, минимизирующей воздействие влаги.

Осуществляли обеспыливание и выявление металла в инкапсулированном продукте, и продукт подвергали контролю массы.

Пример 2. Получение капсулы с 80 мг валбеназина с составом из уровня техники

Стратегию получения состава с дозой 80 мг пытались применять к известному составу для непосредственной инкапсуляции в дозе 40 мг. Предпринимали попытки по заполнению капсулы 0-го размера двойным количеством 40 мг порошковой смеси с получением на выходе капсулы с увеличенной дозой 80 мг, как показано в таблице 3.

Таблица 3

Компонент	Количество на 80 мг капсулу		Функция
	(мг/капсула)	(мас.%)	
Валбеназина дитозилат	146,0	28,21	Активный ингредиент
Маннит	320,0	61,82	Разбавитель
Частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал	40,0	7,73	Разрыхлитель
Коллоидная двуокись кремния	6,4	1,24	Вещество, обеспечивающее скольжение
Стеарат магния	2,4	1,00	Смазывающее средство
Общая масса наполнения капсулы	517,6	100,00	-
Твердая желатиновая капсула – размер №0	1	-	Оболочка

Валбеназина дитозилат, маннит (USP), частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал (USNF), коллоидную диокись кремния (USNF) и стеарат магния (USNF) отвешивали в соответствии с количествами, указанными в таблице 3. Порцию маннита (1/4) пропускали через ситовую мельницу, оснащенную ситом с отверстиями размером ~0,8 мм или эквивалентным ситом с круглыми отверстиями, в технологическую емкость для смешивания. Просеянный компонент в виде маннита затем смешивали.

Предварительное смешивание и просеивание

Следующие компоненты пропускали в технологическую емкость через ситовую мельницу, оснащенную ситом с отверстиями размером ~0,8 мм или эквивалентным ситом с круглыми отверстиями:

- a. валбеназина дитозилат;
- b. коллоидная двуокись кремния;
- c. частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал;
- d. оставшийся маннит (3/4) – (коррекцию массы маннита для компенсации DS анализа осуществляют на этой фракции).

Компоненты смешивали, а затем переносили в полиэтиленовые (PE) мешки. Предварительную смесь пропускали через ситовую мельницу, оснащенную ситом с отверстиями размером ~0,8 мм или эквивалентным ситом с круглыми отверстиями, в технологическую емкость для смешивания.

Окончательное смешивание со смазывающим средством

Стеарат магния (количество нужно корректировать при необходимости, исходя из выхода предварительно пластифицированной смеси – предел 98%) просеивали вручную (сито с отверстиями размером ~1 мм) в открытую технологическую емкость для смешивания. Компоненты затем смешивали.

Инкапсуляция

Попытки по заполнению капсулы 0-го размера были безуспешными. Не представлялось возможным спрессовать достаточное количество порошка в компактный объем, который будет помещаться в оболочку капсулы 0-го размера.

Различные варианты осуществления, описанные выше, можно комбинировать, обеспечивая дополнительные варианты осуществления. Согласно этой заявке также испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США №62/561629, поданной 21 сентября 2017 года, и по предварительной заявке на патент США №62/564951, поданной 28 сентября 2017 года, и они включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Все из патентов США, публикаций заявок на патент США, заявок на патент США, иностранных патентов, иностранных патентных заявок и непатентных- публикаций, упоминаемых в данном описании и/или перечисленных в Информационном бланке заявки, включены в данный документ посредством ссылки в своей полноте. Аспекты вариантов осуществления можно модифицировать, если необходимо, с использованием идей из различных патентов, заявок и публикаций, обеспечивая дополнительные варианты осуществления.

Эти и другие изменения можно произвести в вариантах осуществления с учетом вышеуказанного подробного описания. В целом, в следующих пунктах формулы изобретения используемые термины не следует интерпретировать с ограничением пунктов формулы изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и в пунктах формулы изобретения, и их следует интерпретировать с включением всех возможных вариантов осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые предоставляют право такие пункты формулы изобретения. Соответственно, пункты формулы изобретения не ограничены настоящим раскрытием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая:
валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль;
силикатированную микрокристаллическую целлюлозу;
изомальт;
гидроксипропилметилцеллюлозу;
частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал и
стеарат магния.
2. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, причем фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой валбеназина дитозилат.
3. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, находящемся в диапазоне приблизительно 20–160 мг в пересчете на свободное основание.
4. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 20 мг в пересчете на свободное основание.
5. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 40 мг в пересчете на свободное основание.
6. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 60 мг в пересчете на свободное основание.
7. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 80 мг в пересчете на свободное основание.
8. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 120 мг в пересчете на свободное основание.
9. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 160 мг в пересчете на свободное основание.
10. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, причем валбеназина дитозилат присутствует на уровне, составляющем по меньшей мере 30% по массе от общей массы единичной лекарственной формы.

11. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, причем валбеназина дитозилат присутствует на уровне, составляющем по меньшей мере 35% по массе от общей массы единичной лекарственной формы.

12. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, причем валбеназина дитозилат присутствует на уровне, составляющем по меньшей мере 38% по массе от общей массы единичной лекарственной формы.

13. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, причем валбеназина дитозилат присутствует на уровне, составляющем по меньшей мере 40% по массе от общей массы единичной лекарственной формы.

14. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, причем валбеназина дитозилат присутствует на уровне, составляющем по меньшей мере 45% по массе от общей массы единичной лекарственной формы.

15. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-14, причем твердая фармацевтическая композиция присутствует в единичной лекарственной форме, подходящей для перорального введения.

16. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, причем единичная лекарственная форма составлена для приема дозы один раз в сутки.

17. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, причем единичная лекарственная форма имеет форму капсулы.

18. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-17, причем форма капсулы содержит капсулу 0-го размера или меньше.

19. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-18, причем форма капсулы содержит капсулу 1-го размера.

20. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, причем капсула характеризуется по меньшей мере 80% растворением через 30 минут в лопадном аппарате для определения растворимости согласно способу 2 из USP и в среде 0,1 н HCl.

21. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-20, причем твердая фармацевтическая композиция характеризуется насыпной плотностью, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/мл.

22. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21, причем твердая фармацевтическая композиция характеризуется плотностью после уплотнения, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,6 мг/мл.

23. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-22, причем валбеназина дитозилат характеризуется распределением частиц по размеру $d(0,9)$ менее 100 мкм.

24. Пероральный дозируемый продукт, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1–23.

25. Единичная лекарственная форма, содержащая капсулу 1-го размера или меньше и по меньшей мере 80 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

26. Единичная лекарственная форма по п. 25, содержащая капсулу 2-го размера или меньше.

27. Единичная лекарственная форма по п. 25 или п. 26, причем фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой валбеназина дитозилат.

28. Единичная лекарственная форма, содержащая капсулу 2-го размера или меньше и по меньшей мере 20 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

29. Единичная лекарственная форма по п. 28, содержащая по меньшей мере 40 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

30. Единичная лекарственная форма по п. 28, содержащая по меньшей мере 60 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

31. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 28–30, причем фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой валбеназина дитозилат.

32. Единичная лекарственная форма, содержащая капсулу 0-го размера или меньше и по меньшей мере 120 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

33. Единичная лекарственная форма, содержащая валбеназина дитозилат в количестве, составляющем по меньшей мере 35 мас. %.

34. Единичная лекарственная форма по п. 32, причем содержание валбеназина дитозилата составляет по меньшей мере 38 мас. %.

35. Единичная лекарственная форма по п. 32, причем содержание валбеназина дитозилата составляет по меньшей мере 40 мас. %.

36. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 33–35, дополнительно содержащая:

силикатированную микрокристаллическую целлюлозу;

изомальт;

гидроксипропилметилцеллюлозу;

частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал и стеарат магния.

37. Единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, содержащей: валбеназина дитозилат в количестве, составляющем приблизительно 40 мас.%; силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве, составляющем приблизительно 25 мас.%;

изомальт в количестве, составляющем приблизительно 20 мас.%;

гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве, составляющем приблизительно 5 мас.%;

частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал в количестве, составляющем приблизительно 7,5 мас.%; и

стеарат магния в количестве, составляющем приблизительно 2,5 мас.%.

38. Способ, предусматривающий пероральное введение единичной лекарственной формы твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–37 субъекту, нуждающемуся в этом.

39. Способ по п. 38, причем субъект имеет неврологическое или психическое заболевание или расстройство.

40. Способ по п. 38, причем субъект имеет гиперкинетическое двигательное нарушение.

41. Способ по п. 38, причем субъект имеет позднюю дискинезию.

42. Способ по п. 38, причем субъект имеет синдром Туретта.

43. Способ по п. 38, причем субъект имеет болезнь Хантингтона.

44. Способ по п. 38, причем субъект имеет тики.

45. Способ по п. 38, причем субъект имеет хорею, ассоциированную с болезнью Хантингтона.

46. Способ по п. 38, причем субъект имеет атаксию, хорею, дистонию, гемифациальный спазм, болезнь Хантингтона, миоклонус, синдром беспокойных ног или тремор.

47. Способ по п. 38, причем субъект имеет гиперкинетическое двигательное нарушение, аффективное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, маниакальное состояние при аффективных расстройствах, депрессивное состояние при аффективном расстройстве, невосприимчивое к лечению обсессивно-компульсивное расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Нихана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора-атаксии,

ассоциированный с ломкой X-хромосомой, расстройство аутического спектра, синдром Ретта или хорею-акантоцитоз.

48. Способ по любому из пп. 38-47, причем пероральное введение предусматривает введение субъекту первой единичной лекарственной формы с последующим введением субъекту второй единичной лекарственной формы, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в первой единичной лекарственной форме на более низком уровне, чем присутствующий во второй единичной лекарственной форме.

49. Способ по п. 48, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в первой единичной лекарственной форме на уровне, составляющем приблизительно 40 мг в пересчете на свободное основание.

50. Способ по любому из пп. 48-49, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют во второй единичной лекарственной форме на уровне, составляющем приблизительно 80 мг в пересчете на свободное основание.

51. Способ по любому из пп. 48-50, причем первую единичную лекарственную форму вводят субъекту в течение суток, недель или месяцев до введения субъекту второй единичной лекарственной формы.

52. Способ по любому из пп. 48-51, причем первую единичную лекарственную форму вводят субъекту ежесуточно в течение одной недели до введения субъекту второй единичной лекарственной формы.

53. Способ лечения неврологического или психиатрического заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1-23, перорального дозируемого продукта по п. 24 или единичной лекарственной формы по любому из пп. 25-37.

54. Способ лечения гиперкинетического двигательного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1-23, перорального дозируемого продукта по п. 24 или единичной лекарственной формы по любому из пп. 25-37.

55. Способ по п. 53, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное нарушение, аффективное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, маниакальное состояние при аффективном расстройстве, депрессивное состояние при аффективном расстройстве, невосприимчивое к лечению обсессивно-

компульсивное расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Нихана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора-атаксии, ассоциированной с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хорею-акантоцитоз.

56. Способ по п. 54, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой позднюю дискинезию.

57. Способ по п. 54, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой синдром Туретта.

58. Способ по п. 54, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой болезнь Хантингтона.

59. Способ по п. 54, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой тики.

60. Способ по п. 54, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой хорею, ассоциированную с болезнью Хантингтона.

61. Способ по п. 54, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой атаксию, хорею, дистонию, болезнь Хантингтона, гемифациальный спазм, миоклонус, синдром беспокойных ног или тремор.

62. Способ по п. 54, причем у пациента было определено наличие синдрома делеции 22q11.2.

63. Способ по п. 54, причем пациент предрасположен к развитию психического расстройства вследствие наличия у пациента синдрома делеции 22q11.2.

64. Способ по п. 54, причем у пациента было определено наличие гаплонедостаточности COMT.

65. Способ по п. 54, причем пациент предрасположен к развитию психического расстройства вследствие наличия у субъекта гаплонедостаточности COMT.

66. Способ по любому из пп. 53-65, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в течение первого периода времени с последующим вторым периодом времени, и при этом валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль вводят на более низком уровне в течение первого периода времени, чем в течение второго периода времени.

67. Способ по п. 66, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение первого периода времени в суточной единичной лекарственной форме, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль на уровне, составляющем приблизительно 40 мг в пересчете на свободное основание.

68. Способ по любому из пп. 66-67, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение второго периода времени в суточной единичной лекарственной форме, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль на уровне, составляющем приблизительно 80 мг в пересчете на свободное основание.

69. Способ по любому из пп. 66-68, причем первый период времени составляет сутки, недели или месяцы.

70. Способ по любому из пп. 66-69, причем первый период времени составляет одну неделю.

71. Набор, содержащий несколько из перорального дозированного продукта по п. 24 или единичной лекарственной формы по любому из пп. 25-37 в комбинации с инструкциями по введению.

72. Способ получения единичной лекарственной формы валбеназина дитозилата, предусматривающий стадии с фиг. 1.

73. Композиция, содержащая:

валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль;

силикатированную микрокристаллическую целлюлозу;

изомальт;

гидроксипропилметилцеллюлозу;

частично предварительно клейстеризованный маисовый крахмал и

стеарат магния.

74. Твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется насыпной плотностью, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/мл.

75. Твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется плотностью после уплотнения, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,6 мг/мл.

76. Твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется распределением частиц по размеру $d(0,9)$ менее 100 мкм.

77. Твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси,

составляющей от приблизительно 90% до приблизительно 110%, при этом относительное стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

78. Твердая композиция по п. 77, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси от приблизительно 95% до приблизительно 105%, при этом относительное стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

79. Твердая композиция с валбеназином или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси, составляющей от приблизительно 90% до приблизительно 110%, при этом стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

80. Твердая композиция по п. 79, причем твердая композиция характеризуется однородностью смеси от приблизительно 95% до приблизительно 105%, при этом стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

81. Твердая композиция по любому из пп. 74-80, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, находящемся в диапазоне приблизительно 20–160 мг в пересчете на свободное основание.

82. Твердая композиция по п. 81, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 20 мг в пересчете на свободное основание.

83. Твердая композиция по п. 81, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 40 мг в пересчете на свободное основание.

84. Твердая композиция по п. 81, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 60 мг в пересчете на свободное основание.

85. Твердая композиция по п. 81, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 80 мг в пересчете на свободное основание.

86. Твердая композиция по п. 81, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 120 мг в пересчете на свободное основание.

87. Твердая композиция по п. 81, причем валбеназин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют на уровне, составляющем приблизительно 160 мг в пересчете на свободное основание.

88. Твердая композиция по любому из пп. 74-87, причем твердая композиция содержит валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем по меньшей мере приблизительно 35 мас. %.

89. Твердая композиция по п. 88, причем твердая композиция содержит валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем по меньшей мере приблизительно 38 мас. %.

90. Твердая композиция по п. 88, причем твердая композиция содержит валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем по меньшей мере приблизительно 40 мас. %.

91. Твердая композиция по п. 88, причем твердая композиция содержит валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем по меньшей мере приблизительно 45 мас. %.

92. Твердая композиция по п. 88, причем твердая композиция содержит валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, в пересчете на свободное основание, на уровне, составляющем приблизительно 40 мас. %.

93. Твердая композиция по любому из пп. 74-92, причем фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой тозилатную соль.

94. Твердая композиция по п. 93, причем фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой валбеназина дитозилат.

95. Твердая композиция по любому из пп. 74-94, причем твердая композиция содержит гранулы валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

96. Твердая композиция по п. 95, причем гранулы получены посредством сухой грануляции.

97. Твердая композиция по п. 96, причем гранулы получены посредством роликового компактирования.

98. Твердая композиция по любому из пп. 95-97, причем твердая композиция содержит смесь гранул валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества по меньшей мере с одним смазывающим средством.

99. Твердая композиция по любому из пп. 74-98, причем по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере одно смазывающее средство.

100. Твердая композиция по п. 99, причем твердая композиция содержит по меньшей мере одно смазывающее средство в количестве от приблизительно 0,25 мас.% до приблизительно 5 мас.%.

101. Твердая композиция по п. 99 или п. 100, причем по меньшей мере одно смазывающее средство выбрано из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, талька, крахмала и коллоидной двуокиси кремния (диоксида кремния).

102. Твердая композиция по п. 101, причем по меньшей мере одно смазывающее средство представляет собой стеарат магния.

103. Твердая композиция по любому из пп. 74-102, причем по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере один разрыхлитель.

104. Твердая композиция по п. 103, причем по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 10 мас.%.

105. Твердая композиция по п. 103 или п. 104, причем по меньшей мере один разрыхлитель выбран из крахмала, альгиновой кислоты, крахмалгликолята натрия, кроскармеллозы, кросповидона, целлюлозы и шипучих систем на основе сочетания кислота-карбонат.

106. Твердая композиция по п. 105, причем по меньшей мере один разрыхлитель представляет собой крахмал.

107. Твердая композиция по любому из пп. 74-106, причем по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере одно связующее средство.

108. Твердая композиция по п. 107, причем по меньшей мере связующее средство присутствует в количестве от приблизительно 0,5 мас.% до приблизительно 5 мас.%.

109. Твердая композиция по п. 107 или п. 108, причем по меньшей мере одно связующее средство выбрано из гипромеллозы, поливинилпирролидона, натуральных камедей (например, гуммиарабика), микрокристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, сахарозы, крахмала и желатина.

110. Твердая композиция по п. 109, причем по меньшей мере одно связующее средство представляет собой гипромеллозу.

111. Твердая композиция по любому из пп. 74-110, причем по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере один водорастворимый разбавитель.

112. Твердая композиция по п. 111, причем по меньшей мере один водорастворимый разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 95 мас.%.

113. Твердая композиция по п. 111 или п. 112, причем по меньшей мере один водорастворимый разбавитель выбран из лактозы, маннита, изомальта, сахарозы, декстрозы и сорбита.

114. Твердая композиция по п. 113, причем по меньшей мере один водорастворимый разбавитель представляет собой изомальт.

115. Твердая композиция по любому из пп. 74-114, причем по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель.

116. Твердая композиция по п. 115, причем по меньшей мере один нерастворимый наполнитель присутствует в количестве от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 95 мас.%.

117. Твердая композиция по п. 114 или п. 115, причем по меньшей мере один водорастворимый наполнитель выбран из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, дигидрата фосфата дикальция и карбоната кальция.

118. Твердая композиция по п. 116, причем по меньшей мере один водорастворимый наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

119. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая:
валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль;
по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель;
по меньшей мере один водорастворимый разбавитель;
по меньшей мере одно связующее средство;
по меньшей мере один разрыхлитель и
по меньшей мере одно смазывающее средство.

120. Твердая фармацевтическая композиция по п. 119, причем фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой тозилатную соль.

121. Твердая фармацевтическая композиция по п. 120, причем фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой валбеназина тозилат.

122. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 119-121, причем твердая фармацевтическая композиция характеризуется насыпной плотностью, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/мл.

123. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 119-122, причем твердая фармацевтическая композиция характеризуется плотностью после уплотнения, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,6 мг/мл.

124. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 119-123, причем твердая фармацевтическая композиция характеризуется распределением частиц по размеру $d(0,9)$ менее 100 мкм.

125. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 119-124, причем твердая фармацевтическая композиция характеризуется однородностью смеси от приблизительно 90% до приблизительно 110%, при этом относительное стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

126. Твердая фармацевтическая композиция по п. 125, причем твердая фармацевтическая композиция характеризуется однородностью смеси от приблизительно 95% до приблизительно 105%, при этом относительное стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

127. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 119-124, причем твердая фармацевтическая композиция характеризуется однородностью смеси от приблизительно 90% до приблизительно 110%, при этом стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

128. Твердая композиция по п. 127, причем твердая фармацевтическая композиция характеризуется однородностью смеси от приблизительно 95% до приблизительно 105%, при этом стандартное отклонение однородности смеси составляет менее чем приблизительно 2%.

129. Пероральный дозируемый продукт, содержащий композицию по любому из пп. 74-128.

130. Единичная лекарственная форма, содержащая твердую композицию по любому из пп. 74-128.

131. Единичная лекарственная форма фармацевтической композиции, содержащей: валбеназина дитозилат в количестве, составляющем приблизительно 40 мас.%; по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель в количестве, составляющем приблизительно 25 мас.%;

по меньшей мере один водорастворимый разбавитель в количестве, составляющем приблизительно 20 мас.%;

по меньшей мере одно связующее средство в количестве, составляющем приблизительно 5 мас.%;

по меньшей мере один разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 7,5 мас.%; и

по меньшей мере одно смазывающее средство в количестве, составляющем приблизительно 2,5 мас.%.

132. Единичная лекарственная форма по п. 130 или п. 131, содержащая капсулу 1-го размера или меньше и по меньшей мере 80 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

133. Единичная лекарственная форма по п. 130 или п. 131, содержащая капсулу 2-го размера или меньше.

134. Единичная лекарственная форма по п. 130 или п. 131, содержащая капсулу 2-го размера или меньше и по меньшей мере 20 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

135. Единичная лекарственная форма по п. 130 или п. 131, содержащая по меньшей мере 40 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

136. Единичная лекарственная форма по п. 130 или п. 131, содержащая капсулу 0-го размера или меньше и по меньшей мере 120 мг валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание.

137. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 130-136, характеризующаяся средней стратифицированной однородностью содержания, составляющей от приблизительно 99% до приблизительно 100%, при этом стандартное отклонение среднего значения составляет менее чем приблизительно 3,5%.

138. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 130-136, характеризующаяся средней стратифицированной однородностью содержания от приблизительно 99% до приблизительно 100%, причем стандартная ошибка среднего значения составляет менее чем приблизительно 3,5%.

139. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 130-138, имеющая профиль растворения, составляющий по меньшей мере 80% растворение через 30 минут в лопастном аппарате для определения растворимости согласно способу 2 из USP и в среде 0,1 н HCl.

140. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 130-139, причем фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой тозилатную соль.

141. Единичная лекарственная форма по п. 140, причем фармацевтически приемлемая соль валбеназина представляет собой валбеназина тозилат.

142. Способ получения твердой композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли, причем способ предусматривает:

- a) воздействие на смесь валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере одного нерастворимого в воде наполнителя и по меньшей мере одного водорастворимого разбавителя измельчением;
- b) смешивание продукта со стадии a) по меньшей мере с одним связующим средством и по меньшей мере одним разрыхлителем;
- c) определение однородности смеси у продукта со стадии b) и
- d) смешивание продукта со стадии b) по меньшей мере с одним смазывающим средством, только если однородность смеси удовлетворяет предварительно определенным критериям, с получением твердой композиции валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли.

143. Способ по п. 142, дополнительно предусматривающий

- e) определение плотности и/или распределения частиц по размеру у продукта со стадии d) и
- f) воздействие на продукт со стадии d) сухой грануляцией с получением гранул валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли, только если плотность и/или распределение частиц по размеру удовлетворяют предварительно определенным критериям.

144. Способ по п. 143, дополнительно предусматривающий

- g) определение плотности и/или распределения частиц по размеру у продукта со стадии f) и
- h) смешивание гранул со стадии f) по меньшей мере с одним смазывающим средством, только если плотность и/или распределение частиц по размеру удовлетворяют предварительно определенным критериям.

145. Способ по п. 144, дополнительно предусматривающий

- i) определение плотности и/или однородности смеси продукта со стадии h);
- j) инкапсуляцию продукта со стадии h) с получением единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, только если плотность и/или однородность смеси удовлетворяют предварительно определенным критериям.

146. Способ по п. 145, дополнительно предусматривающий определение распадаемости и/или однородности содержания у единичной лекарственной формы.

147. Единичная лекарственная форма, полученная с помощью способа по п. 146.

148. Способ получения единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает:

инкапсуляцию твердой композиции по любому из пп. 74-128 с получением единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль.

149. Единичная лекарственная форма, содержащая валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, полученная с помощью способа по п. 148.

150. Способ получения единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает:

инкапсуляцию пластифицированной смеси с получением твердой композиции, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль,

причем пластифицированная смесь содержит гранулы валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного смазывающего средства.

151. Способ по п. 150, причем пластифицированную смесь получают с помощью способа, предусматривающего стадии: смешивания по меньшей мере одного смазывающего средства с гранулами валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли с получением пластифицированной смеси.

152. Способ по п. 151, причем гранулы валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли получают с помощью способа, предусматривающего стадии: сухой грануляции смеси с получением гранул валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли.

153. Способ по п. 152, причем сухая грануляция смеси предусматривает подачу смеси самотеком через роликовый компактор.

154. Способ по п. 152 или п. 153, причем смесь получают с помощью способа, предусматривающего стадии: смешивания по меньшей мере одного смазывающего средства с внутригранулярной смесью с получением смеси.

155. Способ по п. 154, причем внутригранулярную смесь получают с помощью способа, предусматривающего смешивание предварительной смеси по меньшей мере с одним разрыхлителем и по меньшей мере одним связующим средством с получением внутригранулярной смеси.

156. Способ по п. 155, причем предварительную смесь получают с помощью способа, предусматривающего стадии: смешивания валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним нерастворимым в воде наполнителем и по меньшей мере одним водорастворимым разбавителем с получением предварительной смеси.

157. Единичная лекарственная форма, содержащая валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, полученная с помощью способа по п. 150.

158. Способ получения единичной лекарственной формы, содержащей валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ предусматривает:

получение дисперсии валбеназина или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере в одном нерастворимом в воде наполнителе и по меньшей мере одном водорастворимом разбавителе с получением предварительной смеси;

смешивание предварительной смеси с одним или несколькими вспомогательными веществами с получением смеси;

грануляцию смеси с получением гранулированной смеси;

необязательно, смешивание гранулированной смеси с одним или несколькими вспомогательными веществами с получением пластифицированной смеси и

инкапсуляцию пластифицированной смеси.

159. Единичная лекарственная форма, содержащая валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль, полученная с помощью способа по п. 158.

160. Способ, предусматривающий пероральное введение единичной лекарственной формы твердой композиции по любому из пп. 74-118, или твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 119-128, или единичной лекарственной формы по любому из пп. 130-141, 147, 149, 157 или 159 пациенту, нуждающемуся в этом.

161. Способ по п. 160, причем единичную лекарственную форму твердой композиции вводят пациенту для лечения неврологического или психического заболевания или расстройства.

162. Способ по п. 161, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное нарушение, аффективное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, маниакальное состояние при аффективном расстройстве, депрессивное состояние при аффективном расстройстве, невосприимчивое к лечению обсессивно-компульсивное расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Нихана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора-атаксии, ассоциированной с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хорею-акантоцитоз.

163. Способ по п. 162, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное нарушение.

164. Способ по п. 163, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой позднюю дискинезию.

165. Способ по п. 163, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой синдром Туретта.

166. Способ по п. 163, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой болезнь Хантингтона.

167. Способ по п. 163, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой тики.

168. Способ по п. 163, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой хорею, ассоциированную с болезнью Хантингтона.

169. Способ по п. 163, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой атаксию, хорею, дистонию, болезнь Хантингтона, миоклонус, синдром беспокойных ног или тремор.

170. Способ по любому из пп. 160-169, причем у пациента было определено наличие синдрома делеции 22q11.2.

171. Способ по любому из пп. 160-169, причем пациент предрасположен к развитию психического расстройства вследствие наличия у пациента синдрома делеции 22q11.2.

172. Способ по любому из пп. 160-169, причем у пациента было определено наличие гаплонедостаточности COMT.

173. Способ по любому из пп. 160-169, причем пациент предрасположен к развитию психического заболевания вследствие наличия у пациента гаплонедостаточности COMT.

174. Набор, содержащий несколько пероральных единичных лекарственных форм по любому из пп. 130-141, 147, 149, 157 или 159 в комбинации с инструкциями по введению.

175. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 130-141, 147, 149, 157 или 159 для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в этом.

176. Единичная лекарственная форма по п. 175, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное нарушение, аффективное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, маниакальное состояние при аффективном расстройстве, депрессивное состояние при аффективном расстройстве, невосприимчивое к лечению обсессивно-компульсивное расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Нихана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора-атаксии, ассоциированной с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хорею-акантоцитоз.

177. Единичная лекарственная форма по п. 176, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное нарушение.

178. Единичная лекарственная форма по п. 177, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой позднюю дискинезию.

179. Единичная лекарственная форма по п. 177, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой синдром Туретта.

180. Единичная лекарственная форма по п. 177, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой болезнь Хантингтона.

181. Единичная лекарственная форма по п. 177, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой тики.

182. Единичная лекарственная форма по п. 177, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой хорею, ассоциированную с болезнью Хантингтона.

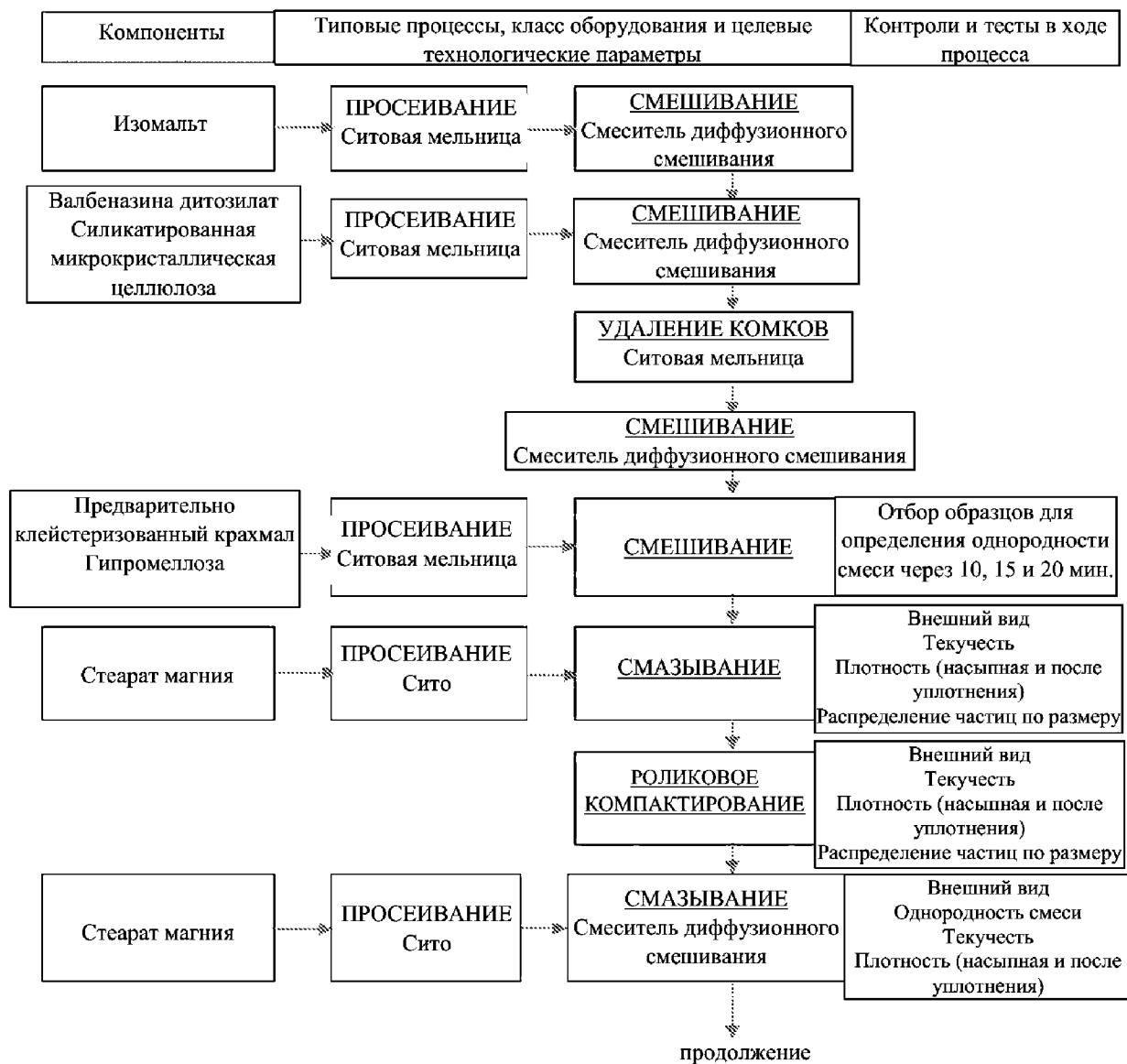
183. Единичная лекарственная форма по п. 177, причем гиперкинетическое двигательное нарушение представляет собой атаксию, хорею, дистонию, болезнь Хантингтона, миоклонус, синдром беспокойных ног или тремор.

184. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 175-183, причем у пациента было определено наличие синдрома делеции 22q11.2.

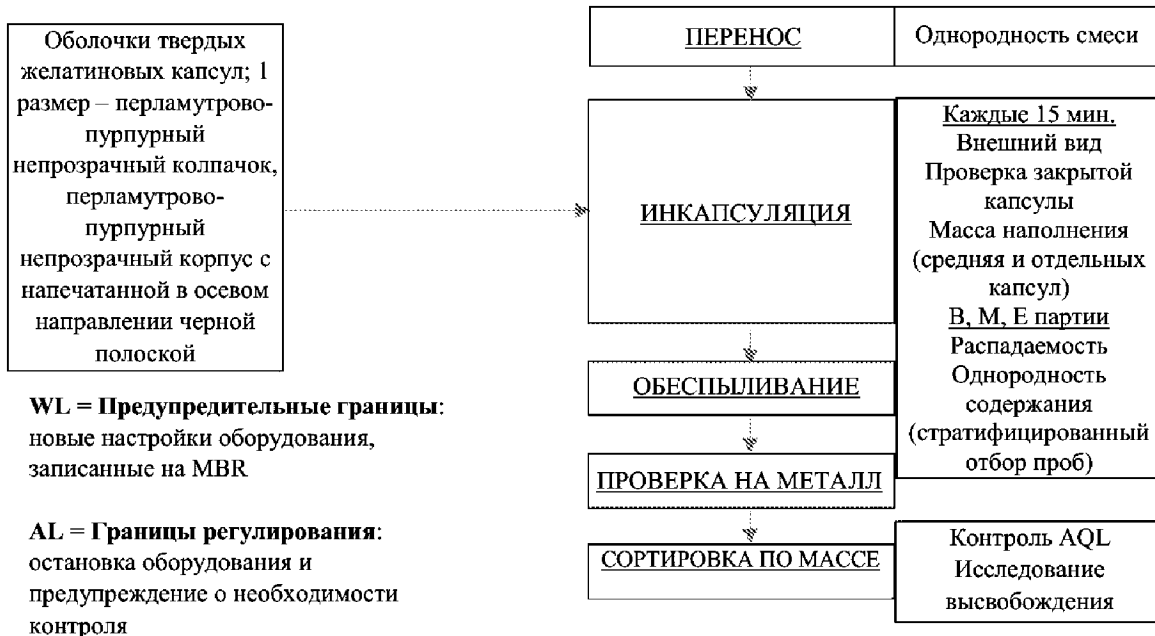
185. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 175-183, причем пациент предрасположен к развитию психического расстройства вследствие наличия у пациента синдрома делеции 22q11.2.

186. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 175-183, причем у пациента было определено наличие гаплонедостаточности COMT.

187. Единичная лекарственная форма по любому из пп. 175-183, причем пациент предрасположен к развитию психического расстройства вследствие наличия у пациента гаплонедостаточности COMT.



Фиг. 1



Фиг. 1
(продолжение)