

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091376 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.09.29(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)  
*C07D 207/09* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2018.12.04

## (54) НЕРАЦЕМИЧЕСКИЕ СМЕСИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/594,883; 62/650,613; 62/716,804

(72) Изобретатель:

(32) 2017.12.05; 2018.03.30; 2018.08.09

Хопкинс Сет Кэбот, Коблан Кеннет

(33) US

Стефен, Снуниан Джон Р., Уилкинсон

(86) PCT/US2018/063859

Харольд Скотт (US)

(87) WO 2019/113079 2019.06.13

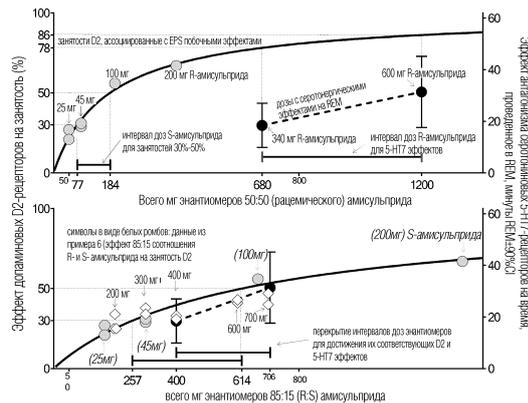
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

СУНОВИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК. (US)

(57) Представлены композиции, включающие неравные смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемые соли, где количество (R)-амисульприда больше, чем количество (S)-амисульприда, композиции и лекарственные средства, включающие такие смеси, применяемые для лечения различных заболеваний и расстройств, и способы с использованием вышеуказанных композиций для лечения различных заболеваний и расстройств, включая, но не ограничиваясь этим, дозовые режимы. Кроме того, представлены их различные лекарственные формы, включая, но не ограничиваясь этим, лекарственные формы с использованием полиморфов энантиомерного амисульприда.



202091376 A1

202091376

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563385EA/032

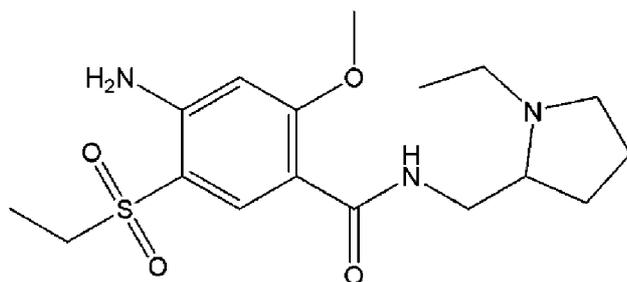
### НЕРАЦЕМИЧЕСКИЕ СМЕСИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

#### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящие изобретения относятся к фармацевтическим композициям нерацемического амисульприда и способам и применениям таких композиций.

#### Предпосылки создания изобретения

Амисульприд является членом химического класса бензамидов и имеет химическое название 4-амино-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-5-этилсульфонил-2-метоксибензамид. Химическая структура амисульприда следующая:



Существует необходимость в более лучших способах лечения психических и аффективных расстройств, включая биполярное расстройство и, в частности, депрессию, ассоциированную с биполярным расстройством. Например, психиатры отмечают, что, если рассматривать все биполярные расстройства, около 25% пациентов являются рефракторными во время маниакального эпизода, при этом около 70% являются рефракторными во время депрессивного эпизода. Таким образом, существует необходимость в лекарственных средствах, которые ослабляют депрессивные симптомы у биполярных пациентов.

Антагонисты допаминовых рецепторов представляют собой один класс лекарственных средств, используемых для лечения психических расстройств, однако эффективные уровни занятости  $D_2$  также связаны с опасными побочными эффектами. Поэтому также существует потребность в лекарственных средствах для лечения расстройств центральной нервной системы (ЦНС) и, в частности, лекарственных средств от психических расстройств для лечения депрессии и заболеваний и расстройств с депрессивным компонентом, которые обеспечивают терапевтический эффект без каких-либо или с меньшими побочными эффектами и, в частности, побочными эффектами, ассоциированными с занятостью допаминовых  $D_2$  рецепторов.

Рацемический амисульприд продается под торговым названием Solian® в виде 400мг таблетки и в виде раствора для лечения острых и хронических шизофренических расстройств, при которых выражены позитивные симптомы (такие как бред, галлюцинации, нарушение процессов мышления) и/или негативные симптомы (такие как уплощенный аффект, эмоциональное и социальное отчуждение), включая пациентов, характеризующихся преобладанием негативных симптомов, с рекомендуемой общей

суточной дозой 400-800мг. Однако связанные с движением побочные эффекты, включая тремор, оцепенелость, гипокинезию, гиперсаливацию, акатизию, дискинезию, перечислены как “очень типичные” в аннотации для рацемического амисульприда в диапазоне доз 400-800 мг/день. Такие экстрапирамидальные симптомы обычно ассоциированы с антипсихотическими лекарственными средствами, использующими блокаду допаминовых рецепторов. Типично, экстрапирамидальные симптомы наблюдаются при высокой занятости допаминовых рецепторов, например, при занятости около 70-75%. Другие побочные эффекты, ассоциированные с рацемическим амисульпридом, включают удлинение QT интервала и повышение уровня пролактина, что может привести к галакторее, аменорее, гинекоматии, боли в груди, эректильной дисфункции. Поэтому существует потребность в лучших лекарственных средствах от психических расстройств с меньшими побочными эффектами.

Существует потребность в композиции амисульприда, которая имеет меньше побочных эффектов и более лучший профиль безопасности. Также существует потребность в композиции амисульприда, которая может эффективно лечить биполярные симптомы, сопровождаемые депрессией, более эффективно, чем существующие композиции. Кроме того, существует потребность в композиции амисульприда, которая оптимизирована для антагонизирования  $D_2$  допаминовых рецепторов, связанных с биполярными симптомами, и отдельно оптимизирована для антагонизирования 5-НТ<sub>7</sub> серотониновых рецепторов, связанных с симптомами депрессии.

### **Сущность изобретения**

Эти и другие цели настоящего изобретения достигаются за счет неожиданного открытия, сделанного авторами настоящего изобретения, что R и S изомеры амисульприда обладают разными свойствами, которые были неожиданными. R изомер является селективным антагонистом серотонина. В отличие от этого, S изомер является высокоселективным антагонистом  $D_2$  допамина. Авторы настоящего изобретения представляют композиции амисульприда, специально разработанные для обеспечения специфических антагонистических эффектов против  $D_2$  допаминовых рецепторов и 5-НТ<sub>7</sub> рецепторов независимо друг от друга. В различных аспектах и вариантах осуществления композиции амисульприда обеспечивают способность регулировать антагонистическую активность в отношении  $D_2$  допаминовых и 5-НТ<sub>7</sub> рецепторов и уменьшать побочные эффекты, связанные с рацемическим амисульпридом, при введении в сопоставимых общих количествах. Побочные эффекты, связанные с рацемическим амисульпридом, включают, но не ограничиваются этим, экстрапирамидальные симптомы (EPS), акатизию, седацию, метаболические параметры, такие как прибавка в весе, уровни глюкозы и липидов, связанные с пролактином явления, сексуальную дисфункцию и маниакальную депрессию. В различных аспектах и вариантах осуществления степень уменьшения определяется соотношением R и S амисульприда в композиции и общей величиной доз.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что (R)-амисульприд вступает в ассоциацию с серотониновыми 5-НТ<sub>7</sub> рецепторами, где серотонинергическая активность

(R)-амисульприда имеет эффект антидепрессанта. Антагонизм к допаминным D2 преимущественно свойственен (S)-амисульприду, и антагонизм к D2 может помочь контролировать позитивные симптомы, которые могут возникать в результате лечения депрессии. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что полезные эффекты обогащения серотонином для аффективных расстройств при сведении к минимуму D2-опосредованных побочных эффектов достигаются путем использования нерацемического соотношения (R)-амисульприда и (S)-амисульприда для лечения пациентов с биполярным расстройством и, в частности, депрессии, ассоциированной с биполярным расстройством. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что нерацемические соотношения R:S амисульприда могут обеспечить достаточную антагонистическую активность в отношении 5-HT7, снижая при этом уровень антагонизма к D2 до уровня, ассоциированного с положительным антидепрессивным эффектом, с достижением, таким образом, серотонинергической эффективности, при этом ограничивая D2-ассоциированные нежелательные побочные эффекты. Введение композиции, имеющей большее количество R, чем S амисульприда, обеспечивает новые фармакологические свойства, которые обеспечивают существенные антидепрессивные положительные эффекты с уменьшенными D2-связанными побочными эффектами у пациентов с биполярным расстройством.

Неожиданно было обнаружено, что преимущества могут быть получены из неравных смесей (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда. Было обнаружено, что серотонинергическая активность (R)-(+)-амисульприда имеет антидепрессивный эффект. Также было обнаружено, что энантиомеры амисульприда имеют разную стереоселективность в отношении допаминных D2 и серотониновых 5-HT7-рецепторов, таким образом, относительные активности смесей энантиомеров амисульприда можно изменить для повышения активности в отношении серотониновых 5-HT7 по сравнению с активностью в отношении допаминных D2 рецепторов и вместе с этим обеспечить эффективные композиции, способы лечения, способы ингибирования рецепторов и лекарственные средства, уменьшая при этом нежелательные побочные эффекты, связанные с одним или обоими энантиомерами.

Было обнаружено, что некоторые неравные смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, может обеспечить подход к лечению расстройств настроения, психических расстройств и/или смешанных расстройств настроения/психических расстройств путем увеличения доли антагонизма к 5-HT7, обеспечиваемого (R)-амисульпридом, относительно блокады D2, обеспечиваемой (S)-амисульпридом, чтобы более эффективно воздействовать на настроение и когнитивные симптомы, сохраняя при этом анксиолитические и антипсихотические эффекты блокады D2 и одновременно уменьшая связанные с допамином экстрапирамидальные побочные эффекты.

Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что R-энантиомер является высоко стереоселективным в отношении серотониновых 5-HT<sub>7</sub> рецепторов, таким образом, антагонизм 5-HT<sub>7</sub>, наблюдаемый с амисульпридом, можно отнести почти исключительно к R-энантиомеру. Кроме того, авторы настоящего изобретения провели доклинические полисомнографические исследования (PSG) на крысах, которые демонстрируют подавление быстрого движения глаз (REM) R-амисульпридом, и результаты согласуются с эффектами, сообщаемыми для селективных антагонистов 5-HT<sub>7</sub>. Также, авторы настоящего изобретения показали на здоровых добровольцах, что R-амисульприд демонстрирует клинически значимую и статистически значимую супрессию REM сна, аналогично тому, что наблюдалось с другими селективными антагонистами 5-HT<sub>7</sub> в исследованиях на людях.

Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что S-энантиомер является высоко стереоселективным в отношении допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов, в экспериментах *in vivo* на отличных от человека приматах методом PET визуализации. Кроме того, авторы настоящего изобретения показали на здоровых людях-добровольцах, что S-амисульприд демонстрирует клинически значимую дозозависимую занятость D<sub>2</sub> рецепторов.

В различных аспектах и вариантах осуществления представлены различные композиции, лекарственные формы, способы и лекарственные средства, включающие и/или использующие неравные смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, что может обеспечить обнаруженную антидепрессантную активность (R)-(+)-амисульприда при сохранении стабилизирующей настроение активности (S)-(-)-амисульприда и минимизации нежелательных побочных эффектов, связанных с более высокими уровнями блокады допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов, связанной с (S)-(-)-амисульпридом.

Авторы изобретения обнаружили, что в различных аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения комбинация фиксированных доз энантиомеров амисульприда, определяемая в различных вариантах осуществления способствованием занятости 5-HT<sub>7</sub> относительно занятости D<sub>2</sub>, демонстрирует клиническое преимущество, позволяя врачам лечить субъектов с доминирующей фармакодинамикой 5-HT<sub>7</sub>, в то же время сохраняя дозозависимую активность в отношении допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов, для комбинированного, и в различных вариантах осуществления улучшенного, клинического эффекта при депрессивных расстройствах.

Поскольку R и S-изомеры получают отдельно, можно индивидуально адаптировать композиции для обеспечения желаемого антагонизма к D<sub>2</sub> отдельно от антагонизма к 5-HT<sub>7</sub> путем изменения соотношения R и S-изомеров в композиции. Эта адаптация невозможна с рацемическим амисульпридом. Настоящее изобретение в различных аспектах и вариантах осуществления позволяет получать композиции, которые могут избежать проблем, традиционно связанных с рацемической смесью.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1А-1С представляют различные аналитические *in vitro* данные для ингибирования радиолиганд-связывающей активности рацемическим амисульпридом, (R)-амисульпридом и (S)-амисульпридом и различными смесями (R)-амисульприда и (S)-амисульприда; где Фиг. 1А представляет данные, представляющие % ингибирования связывания допаминового D2 рецептора; Фиг. 1В представляет данные, представляющие % ингибирования связывания серотонинового 5-HT7 рецептора; и Фиг. 1С представляет данные относительной аффинности к рецепторам (5-HT7:D2) для различных смесей (R)-амисульприда и (S)-амисульприда.

Фиг. 2 представляет аналитические данные, представляющие *in vivo* эффекты (R)-амисульприда в испытании на крысах методом принудительного плавания, по сравнению с носителем и имипрамином.

Фиг. 3А и 3В представляют аналитические данные, представляющие *in vivo* эффекты (R)-амисульприда на подавление времени REM-сна у крыс; при этом Фиг. 3А представляет данные сравнения носителя с 10 мг/кг и 100 мг/кг (R)-амисульприда, а Фиг. 3В представляет данные сравнения носителя с 10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг (R)-амисульприда.

Фиг. 3С, 3D и 3Е представляют аналитические данные, представляющие *in vivo* эффекты 85:15 соотношения (R:S-амисульприда) и рацемического амисульприда (50:50 R:S-амисульприда) на подавление времени REM-сна у крыс. Фиг. 3С представляет данные сравнения эффектов носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг 85:15 соотношения (R:S-амисульприд) и рацемического амисульприда на время REM-сна (мин). Фиг. 3D представляет данные сравнения эффектов носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг 85:15 соотношения (R:S-амисульприда) и рацемического амисульприда на время NREM сна (мин). Фиг. 3Е представляет данные сравнения эффектов носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг 85:15 соотношения (R:S-амисульприда) и рацемического амисульприда на время пробуждений (мин).

Фиг. 4 представляет аналитические данные клинических испытаний на людях, иллюстрирующие эффекты связывания (S)-амисульприда с допаминовыми D2 рецепторами в головном мозге у людей-добровольцев, полученные с использованием PET визуализации.

Фиг. 5 представляет аналитические данные клинических испытаний на людях, иллюстрирующие эффекты (R)-амисульприда на подавление времени REM-сна в людей-добровольцев с использованием полисомнографии (PSG) для регистрации стадий сна.

Фиг. 6А, 6В и 6С представляют аналитические данные, иллюстрирующие эффекты смесей амисульприда; где Фиг. 6А представляет данные клинических испытаний на людях, где оценивали связывание с допаминовыми D2 рецепторами для соотношения 85:15, в процентах по массе (масс./масс.%), (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, Фиг. 6В иллюстрирует данные для рацемической (50:50 соотношение в процентах по массе) смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, и Фиг. 6С иллюстрирует существенное перекрытие эффекта на 5-HT<sub>7</sub> с 30%-50% занятостью D<sub>2</sub> рецептора, которое может

достигаться с введением смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении, в процентах по массе (масс./масс.%), 85:15. На Фиг. 6B “мг” на графике показывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси. На Фиг. 6C серые кружки представляют данные для (S)-амисульприда из Фиг. 6B на графике Фиг. 6C, x-ось, как общее количество в мг, необходимое для доставки указанного количества (S)-амисульприда в смеси (R)-амисульприд:(S)-амисульприд (85:15), темные кружки представляют данные для (R)-амисульприда из Фиг. 6B на графике Фиг. 6C, x-ось, как общее количество в мг, необходимое для доставки указанного количества (R)-амисульприда в смеси (R)-амисульприд:(S)-амисульприд (85:15), и белые ромбовидные символы представляют данные для введения смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении, в процентах по массе (масс./масс.%), 85:15.

Фиг. 7A-7C представляют различные аналитические данные и изображения для Формы А кристаллов (R)-амисульприда, где Фиг. 7A представляет термограмму DSC; Фиг. 7B представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD); и Фиг. 7C представляет снимок, полученный при помощи микроскопа.

Фиг. 8A-8D представляют различные аналитические данные и изображения для Формы А' кристаллов (S)-амисульприда, где Фиг. 8A представляет термограмму DSC; Фиг. 8B представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму; Фиг. 8C представляет снимок, полученный при помощи микроскопа; и Фиг. 8D представляет изотерму сорбции воды, полученную методом динамической сорбции паров (DVS).

Фиг. 9 представляет спектр ЯМР кристаллической Формы А свободного основания R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида.

Фиг. 10 представляет спектр ЯМР кристаллической Формы А' свободного основания S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида.

Фиг. 11A представляет спектр ЯМР кристаллической Формы А свободного основания R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, и Фиг. 11B иллюстрирует последовательность номеров, используемую для отнесения пиков на Фиг. 11A.

Фиг. 12A представляет спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР кристаллической Формы А свободного основания R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, и Фиг. 12B иллюстрирует систему номеров, используемую для отнесения пиков на Фиг. 12A.

Фиг. 13A представляет спектр ЯМР кристаллической Формы А' свободного основания S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, и Фиг. 13B иллюстрирует последовательность номеров, используемую для отнесения пиков на Фиг. 13A.

Фиг. 14A представляет собой спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР кристаллической Формы А' свободного основания S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, и Фиг. 14B иллюстрирует систему номеров, используемую для

отнесения пиков на Фиг. 14А.

Фиг. 15А, 15В и 15С представляют аналитические данные, иллюстрирующие эффекты смесей амисульприда.

Фиг. 15А представляет данные клинических испытаний на людях, иллюстрирующие эффекты (R)-амисульприда (темные кружки) на 5-НТ<sub>7</sub>, показанные супрессией REM-сна из Примера 5, где x-ось на верхнем графике представляет 50:50 рацемический амисульприд, а x-ось на нижнем графике представляет 85:15 соотношение, в процентах по массе (масс./масс.%), R:S-амисульприда.

Фиг. 15В представляет данные клинических испытаний на людях, иллюстрирующие связывание с допаминовыми D<sub>2</sub> рецепторами (S)-амисульприда и смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда при соотношении 85:15 в процентах по массе (масс./масс.%). x-Ось на верхнем графике представляет 50:50 рацемический амисульприд. Верхний график показывает количество (S)-амисульприда (серые кружки), имеющее эффект на занятость D<sub>2</sub>, на основании данных из Примера 4. x-Ось на нижнем графике представляет 85:15 соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, показывая количество (S)-амисульприда (серые кружки) и 85:15 соотношения (белые ромбовидные символы), имеющее эффект на занятость D<sub>2</sub>, на основании данных из Примера 4 и Примера 6, соответственно.

Фиг. 15С иллюстрирует существенное перекрытие эффекта на 5-НТ<sub>7</sub> с 30%-50% занятостью D<sub>2</sub> рецептора, что может достигаться с введением смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении 85:15 в процентах по массе (масс./масс.%). x-Ось на верхнем графике представляет общее количество рацемического амисульприда. Представленные значения в мг показывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси. Серые кружки представляют данные для (S)-амисульприда из Примера 4, показывающие эффект (S)-амисульприда на занятость D<sub>2</sub>. Темные кружки представляют данные для (R)-амисульприда из Примера 5, показывающие эффект (R)-амисульприда на 5-НТ<sub>7</sub>. x-Ось на нижнем графике представляет общее количество 85:15 соотношения R:S амисульприда. Представленные значения в мг показывают количество указанного энантиомера в смеси при 85:15 соотношении. Серые кружки представляют данные для (S)-амисульприда из Примера 4, показывающие эффект (S)-амисульприда на занятость D<sub>2</sub>. Темные кружки представляют данные для (R)-амисульприда из Примера 5, показывающие эффект (R)-амисульприда на 5-НТ<sub>7</sub>. Белые ромбовидные символы представляют данные для 85:15 соотношения R:S амисульприда из Примера 6 (занятость D<sub>2</sub>).

Фиг. 16 представляет рассчитанную XRPD на основании определения структуры монокристалла для Формы А (R)-амисульприда.

Фиг. 17 представляет рассчитанную XRPD на основании определения структуры монокристалла для Формы А' (S)-амисульприда.

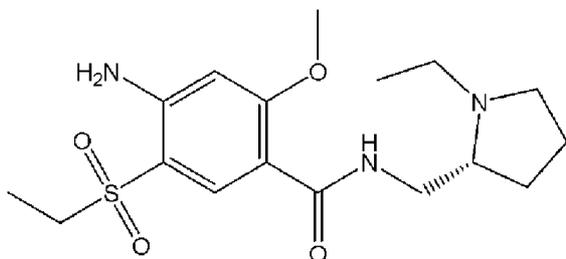
#### **Подробное описание изобретения**

Настоящие изобретения относятся к фармацевтическим композициям,

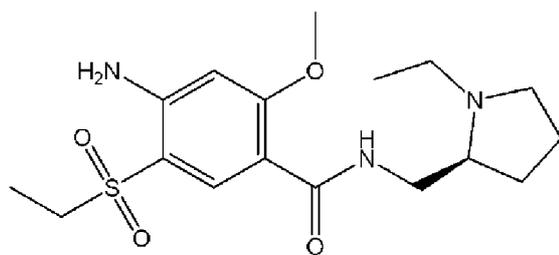
включающим неравные смеси энантиомеров амисульприда, к лекарственным средствам для лечения расстройства, включающим неравные смеси энантиомеров амисульприда, к способам лечения расстройства у субъекта с использованием фармацевтических композиций, включающих неравные смеси энантиомеров амисульприда, к способам ингибирования активности допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов и активности серотониновых 5-HT<sub>7</sub> рецепторов у субъекта с использованием фармацевтических композиций, включающих неравные смеси энантиомеров амисульприда.

В различных аспектах расстройство, которое лечат с использованием лекарственных средств и способов по настоящему изобретению, включает одно или несколько из следующих: психическое расстройство; аффективное расстройство; депрессивное расстройство; в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства; биполярное расстройство; биполярная депрессия; шизофрения; негативные симптомы шизофрении; терапевтически резистентная депрессия (TRD); шизоаффективное расстройство; тревожное расстройство; обсессивно-компульсивное расстройство; нарушения поведения, ассоциированные с нейрокогнитивным расстройством; кондуктивное расстройство; неврологическое расстройство; лекарственно-индуцированное двигательное расстройство; и моторное нарушение.

Амисульприд имеет один центр асимметрии и, как результат, существует в двух энантиомерных формах: R-4-Амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (также называемый как: (R)-(+)-4-амино-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид, и имеющий IUPAC название 4-амино-5-(этансульфонил)-N-{[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метил}-2-метоксибензамид), в настоящей заявке сокращенно указан как (R)-(+)-амисульприд или (R)-амисульприд; и S-4-Амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (также называемый как: (S)-(-)-4-амино-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид, и имеющий IUPAC название 4-амино-5-(этансульфонил)-N-{[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метил}-2-метоксибензамид), в настоящей заявке сокращенно указан как (S)-(-)-амисульприд или (S)-амисульприд. Эти две энантиомерные формы имеют следующие химические структуры:



R-4-Амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид,  
(R)-амисульприд



S-4-Амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид

(S)-амисульприд

Дофамин D<sub>2</sub>-связанные побочные эффекты хорошо известны из клинической практики, согласно наблюдениям случаи возникновения экстрапирамидальных побочных эффектов увеличиваются, когда занятость превышает 80% порог, и исследования показали, что экстрапирамидальные побочные эффекты возникают даже при около 70-75% занятости (G. Grunder, et al., *Nature*, 8, 198-202, (2009); Nyberg, et al., *Am. J. Psychiatry*, 156, 873-875 (1999); Farde, et al. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 538-544 (1992)). Однако считается, что очень высокая занятость D<sub>2/3</sub> рецепторов не только ассоциирована с эффективностью против позитивных симптомов шизофрении, но, как правило, необходима для этого, и что антипсихотические эффекты антагонистов дофаминовых рецепторов возникают в пределах терапевтического окна между 60 и 80% занятости стриарных D<sub>2/3</sub> рецепторов. (G. Grunder, et al., *Nature*, 8, 198-202, (2009)).

Дофамин D<sub>2</sub>-связанные побочные эффекты также известны из клинической практики при использовании рацемического амисульприда, и они включают экстрапирамидальные симптомы (EPS), позднюю дискинезию (TD) и акатизию. (C. Coulovrat et al., *International Clinical Psychopharmacology*, Vol 14, No. 4, 209-218 (1999)). Было определено, что, как правило, занятость D<sub>2</sub> больше чем около 67% приводит к побочным эффектам, которые ограничивают возможность основной 5-HT<sub>7</sub> фармакодинамики способствовать клинической эффективности в зависимости от дозы. (Farde, et al. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 538-544 (1992)). Влияние занятости D<sub>2</sub> связано с возрастом, при этом события EPS отмечаются у пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера при занятости около 60%; клинически значимые ответы наблюдались при занятости 43%. (Reeves et al., *Brain*, 140, 1117-1127). Аналогичные результаты были получены и у пожилых пациентов в целом. (Uchida et al., *American J. of Geriatric Psychiatry*, 22 (1) 1007-1016).

Известно, что селективные антагонисты серотониновых 5-HT<sub>7</sub> рецепторов модулируют сон с быстрыми движениями глаз (REM) у грызунов и людей (Bonaventure et al, 2012). Как правило, супрессия REM является трансляционным биомаркером серотонинергической антидепрессант-подобной активности, подходящим для выбора доз для человека. Рецептор 5-HT<sub>7</sub>, как было показано с использованием различных фармакологических инструментов (рецептор-специфических агонистов и антагонистов) и с использованием моделей “нокаута”, участвует в центральной регуляции сна и

циркадных ритмов, настроения и познания. Эти же три домена часто имеют критические нарушения при расстройствах настроения, таких как большое депрессивное расстройство и биполярное расстройство, а также при психических расстройствах.

В ходе некоторых экспериментов авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что можно получить пользу от неравных смесей (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда. Было обнаружено, что серотонинергическая активность (R)-(+)-амисульприда имеет антидепрессивный эффект. Также было обнаружено, что энантиомеры амисульприда имеют разную стереоселективность между допаминовыми D<sub>2</sub> и серотониновыми 5-HT<sub>7</sub> рецепторами, таким образом, относительные активности смесей энантиомеров амисульприда могут меняться с повышением активности в отношении серотонина 5-HT<sub>7</sub> по сравнению с активностью в отношении допаминового D<sub>2</sub> рецептора, и одновременно обеспечивают эффективные композиции, способы лечения, способы ингибирования рецепторов и лекарственные средства, при этом снижая нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с одним или более из энантиомеров.

Было обнаружено, что некоторые неравные смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, могут обеспечить подход к лечению аффективных расстройств, психических расстройств и/или смешанных аффективных/психических расстройств путем увеличения доли антагонизма к 5-HT<sub>7</sub>, обеспечиваемого (R)-амисульпридом, относительно блокады D<sub>2</sub>, обеспечиваемой (S)-амисульпридом, для более эффективного направленного действия на аффективные и когнитивные симптомы, но при этом поддерживая анксиолитическую и антипсихотическую пользу блокады D<sub>2</sub>, одновременно уменьшая допамин-связанные экстрапирамидальные побочные эффекты.

Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что R-энантиомер является высоко стереоселективным в отношении серотониновых 5-HT<sub>7</sub> рецепторов, таким образом, антагонизм к 5-HT<sub>7</sub>, наблюдаемый с амисульпридом, можно отнести почти исключительно за счет R-энантиомера. Кроме того, авторами настоящего изобретения были осуществлены доклинические полисомнографические исследования (PSG) на крысах, которые продемонстрировали супрессию REM при помощи R-амисульприда, с результатами, согласующимися с эффектами, сообщенными для селективных антагонистов 5-HT<sub>7</sub>. Кроме того, авторы настоящего изобретения показали на здоровых добровольцах, что R-амисульприд демонстрирует клинически значимую и статистически значимую супрессию REM сна, аналогично тому, что наблюдалось с другими селективными антагонистами 5-HT<sub>7</sub> в исследованиях на людях.

Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что S-энантиомер является высоко стереоселективным в отношении допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов в экспериментах *in vivo* на отличных от человека приматах с ПЭТ-визуализацией. Кроме того, авторы

настоящего изобретения показали на здоровых людях-добровольцах, что S-амисульприд демонстрирует клинически значимую дозозависимую занятость рецепторов D2.

В различных аспектах и вариантах осуществления представлены различные композиции, лекарственные формы, способы и лекарственные средства, содержащие и/или использующие неравные смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, что может обеспечить обнаруженную антидепрессантную активность (R)-(+)-амисульприда при сохранении стабилизирующей настроение активности (S)-(-)-амисульприда с одновременной минимизацией нежелательных побочных эффектов, связанных с более высокими уровнями блокады допаминовых D2-рецепторов, ассоциированных с (S)-(-)-амисульпридом.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что, в различных аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения, комбинация фиксированных доз энантиомеров амисульприда, определяемая в различных вариантах осуществления способствованием занятости 5-HT<sub>7</sub> относительно занятости D<sub>2</sub>, демонстрирует клиническое преимущество, позволяя врачам лечить субъектов с доминирующей фармакодинамикой 5-HT<sub>7</sub>, в то же время сохраняя дозозависимую базовую активность в отношении допаминовых D2 рецепторов, для комбинированного, и в различных вариантах осуществления улучшенного, клинического эффекта при депрессивных расстройствах.

Композиции по изобретению включают неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения у субъекта после введения: занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется, например, одним или более из следующего: (a) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут; (b) латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или (c) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 50 мг до около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления, объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В

различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Относительные количества R и S амисульприда в композиции выбирают таким образом, чтобы занятость  $D_2$  составляла от около 20% до около 60%. Занятости выше чем около 65% связаны с побочными эффектами. Учитывая побочные эффекты, в некоторых вариантах осуществления количество S изомера в композиции не должно превышать количество, необходимое для достижения около 60% или около 50% занятости  $D_2$ . В некоторых вариантах осуществления минимальное количество S изомера должно быть достаточным для достижения от около 20% до около 25% занятости  $D_2$ . В некоторых вариантах осуществления минимальное количество S изомера является достаточным для достижения около 30% занятости  $D_2$ .

Вводимое количество R-амисульприда должно быть достаточным для достижения уменьшения времени, в течение которого пациент находится в фазе REM сна, на по меньшей мере от около 10 минут до около 45 минут, от около 15 минут до 30 минут или от около 18 минут до около 31 минуты.

В некоторых вариантах осуществления относительные количества R:S изомеров в композиции амисульприда составляют от около 63:37 до около 95:5 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 77:23 до около 93:7 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 74:26 до около 92:8 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 65:35 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 75:25 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 80:20 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 80:20 до около 90:10 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 85:15 в расчете на массу свободного основания.

В различных аспектах композиции по настоящему изобретению включают неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для

обеспечения у субъекта после введения ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6. В различных вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 3 до около 5; и в различных вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора составляет около 4. В различных вариантах осуществления константа ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 11 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора находится в пределах от около 40 нМ до около 85 нМ. В различных вариантах осуществления константа ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 15 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора находится в пределах от около 50 нМ до около 80 нМ. В различных вариантах осуществления константа ингибирования допаминового D2 рецептора составляет около 17 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора составляет около 66 нМ. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 100 мг и около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 100 мг и около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг. В различных вариантах осуществления такие композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 в расчете на массу свободного основания; и предпочтительно в различных вариантах осуществления

соотношение составляет около 85:15 в расчете на массу свободного основания.

В различных аспектах композиции по настоящему изобретению включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое составляет около 85:15 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 63:37 до около 95:5 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 77:23 до около 93:7 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 74:26 до около 92:8 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 65:35 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 75:25 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 в расчете на массу свободного основания.

В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 100 мг и около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 100 мг и около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное

количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Должно быть понятно, что когда указано, что энантиомер амисульприда присутствует в некотором массовом количестве, и такой энантиомерный амисульприд представлен в виде его фармацевтически приемлемой соли, это массовое количество относится к части энантиомера амисульприда за исключением солевой части, т.е. к форме свободного основания. Соответственно, должно быть понятно, что когда указано массовое соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, оно является массовым соотношением только амисульпридных частей, исключая любую солевую часть, особенно если только один из энантиомеров амисульприда присутствует в виде его фармацевтически приемлемой соли или энантиомеры амисульприда присутствуют в виде разных фармацевтически приемлемых солей.

Должно быть понятно, что в различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает композиции, включающие неравные смеси энантиомеров амисульприда (или фармацевтически приемлемой соли одного или более из энантиомеров) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей. В различных вариантах осуществления композицию по настоящему изобретению формулируют для введения субъекту, нуждающемуся в такой композиции. В различных вариантах осуществления композицию по изобретению формулируют для перорального введения субъекту; и в различных вариантах осуществления композиции представлены в твердой пероральной лекарственной форме.

В различных вариантах осуществления, где композиции включают неравные смеси энантиомеров амисульприда (или фармацевтически приемлемой соли одного или более из энантиомеров) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей, объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 100 мг и около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 100 мг и около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда

составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг. В различных вариантах осуществления такие композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и в различных вариантах осуществления соотношение составляет от около 85:15 по массе.

Дозы (S)-(-)-амисульприда должны быть достаточными для достижения уровня занятости  $D_2$  между около 20% и около 60% для достижения желаемого терапевтического эффекта с меньшими побочными эффектами. При уровнях выше около 70% до около 75% побочные эффекты возникают с увеличивающейся частотой и тяжестью. Более высокие уровни доз для достижения большей занятости  $D_2$  можно использовать, если пациент не испытывает побочных эффектов в неприемлемой степени. Типичные суточные дозы (S)-(-)-амисульприда составляют от около 5 мг до около 150 мг, от около 10 мг до около 150 мг или от около 15 мг до около 100 мг. Все дозы указаны в расчете на свободное основание.

Типичные суточные дозы свободного основания (R)-(+)-амисульприда составляют от около 50 мг до около 1000 мг, предпочтительно от около 100 мг до около 600 мг, еще более предпочтительно от 150 мг до около 600 мг, и еще более предпочтительная суточная доза составляет от 170 мг до около 340 мг. Дозы можно вводить в виде разовой суточной дозы или в виде дробных доз.

Если (R)-(+)-амисульприд и (S)-(-)-амисульприд объединены в одну лекарственную форму, относительные количества каждого должны составлять около 77:23-93:7 в расчете на массу свободного основания, от около 80:20 до около 90:10 или около 85:15. Соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда можно определить по относительным количествам каждого, необходимым для достижения желаемого терапевтического эффекта.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает лекарственные средства для лечения и обеспечивает способы лечения одного или более из неврологического расстройства и психического расстройства у субъекта, включающие введение фармацевтической композиции, включающей неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда.

В целях более точного объяснения, термин “смесь с преобладанием R

амисульприда” следует использовать для обозначения: неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение композиции, включающей смесь с преобладанием R амисульприда, где смесь вводят в терапевтически эффективном количестве, чтобы обеспечить у субъекта после введения: занятость допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и уменьшение времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется, например, одним или несколькими из следующего: (a) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут; (b) латентность до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или (c) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%. В различных вариантах осуществления такие композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 50 мг до около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение композиции, включающей смесь с преобладанием R амисульприда, где смесь вводят в терапевтически эффективном количестве, чтобы обеспечить у субъекта после введения: ингибирование активности D2 допамина и активности 5-HT<sub>7</sub> серотонина у указанного субъекта таким образом, что

отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 2 до около 6. В различных вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 3 до около 5; и в различных вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора составляет около 4. В различных вариантах осуществления константа ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 11 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора находится в пределах от около 40 нМ до около 85 нМ. В различных вариантах осуществления константа ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 15 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора находится в пределах от около 50 нМ до около 80 нМ. В различных вариантах осуществления константа ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора составляет около 17 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора составляет около 66 нМ. В различных вариантах осуществления такие композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 50 мг до около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, включающей один или несколько фармацевтических эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей и объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное

количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг. В различных вариантах осуществления такая композиция включает соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 по массе.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает лекарственные средства для лечения и обеспечивает способы лечения психического расстройства у субъекта-человека, включающие введение, на цикл лечения, количества (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и количества (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в объединенном количестве, между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг, на цикл лечения субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг. В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда в объединенном количестве во время цикла лечения находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления (R)-амисульприд или его фармацевтически приемлемую соль и (S)-амисульприд или его фармацевтически приемлемую соль вводят отдельно во время

цикла лечения. В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения составляет от около 85:15 по массе, цикл лечения является ежедневным, и общее количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг на цикл лечения. В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения составляет от около 85:15 по массе, цикл лечения является ежедневным, и общее количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг на цикл лечения. В различных вариантах осуществления аспектов и вариантах осуществления лечения психического расстройства у субъекта, или как неврологического расстройства, так и психического расстройства, расстройство представляет собой одно или несколько из аффективного расстройства, биполярного расстройства (BPD), депрессии, биполярной депрессии, большого депрессивного расстройства (MDD), в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства, большого депрессивного расстройства со смешанными признаками (MDD-MF), терапевтически резистентной депрессии (TRD), шизофрении, негативных симптомов шизофрении и шизоаффективного расстройства. В различных вариантах осуществления представлены лекарственные средства и способы для лечения больших депрессивных эпизодов, ассоциированных с биполярным расстройством I типа.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает лекарственные средства и способы для ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли. В различных вариантах осуществления ингибирование активности D2 допамина и ингибирование активности 5-HT7 серотонина включает: занятость допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и супрессию времени сна с быстрым движением глаз (REM), которая характеризуется одним или более из следующего: (a) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, (b) латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или (c) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта неравная смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли включает количество (R)-(+)-амисульприда, которое больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и в различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 по массе.

В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта неравная смесь (R)-(+)-

амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, (R)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли присутствует в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, и количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда. В различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 по массе.

В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 дофамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта, в неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, (R)-амисульприд или его фармацевтически приемлемая соль и (S)-амисульприд или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг; и в различных вариантах осуществления объединенное количество предпочтительно находится между около 350 мг и около 700 мг; и количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда. В различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 дофамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта ингибирование имеет место у субъекта, страдающего одним или несколькими психическими расстройствами,

неврологическим расстройством или их комбинацией. В различных вариантах осуществления расстройство представляет собой одно или несколько из аффективного расстройства, биполярного расстройства (BPD), депрессии, биполярной депрессии, больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа, большого депрессивного расстройства (MDD), в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства, большого депрессивного расстройства со смешанными признаками (MDD-MF), терапевтически резистентной депрессии (TRD), шизофрении, негативных симптомов шизофрении и шизоаффективного расстройства.

В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта ингибирование имеет место у субъекта, страдающего одним или несколькими психическими расстройствами, неравная смесь (R)-(+)-амисульприда или его соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли присутствует в терапевтически эффективном количестве. В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта ингибирование имеет место у субъекта, страдающего одним или несколькими психическими расстройствами, неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли вводят указанному субъекту в терапевтически эффективном количестве.

Должно быть понятно, что в различных аспектах и вариантах осуществления различных композиций, лекарственных форм, способов и лекарственных средств по настоящему изобретению композиции, включающие неравные смеси энантиомеров амисульприда (или фармацевтически приемлемой соли одного или более из энантиомеров), дополнительно включают один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей. В различных вариантах осуществления такие композиции формулируют для перорального введения субъекту; и что в различных вариантах осуществления композиции представлены в пероральной лекарственной форме. В различных вариантах осуществления пероральная лекарственная форма имеет форму порошка, таблетки, каплеты, капсулы, перорального раствора или пероральной суспензии. В различных вариантах осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой твердую пероральную лекарственную форму. В различных вариантах осуществления твердая пероральная лекарственная форма включает таблетку, и в различных вариантах осуществления твердая пероральная лекарственная форма включает капсулу.

Должно быть понятно, что в различных вариантах осуществления один или оба из энантиомерных амисульпридов, используемых в различных композициях, лекарственных формах, способах и лекарственных средствах по настоящему изобретению, представляют собой кристаллическую форму свободного основания энантиомерного амисульприда кристаллических Форм А и Формы А', как описано на Фиг. 7 А-С и 8 А-D. В различных вариантах осуществления (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; (S)-(-)-амисульприд представляет собой

кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А', или оба. В различных вариантах осуществления (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А и имеет химическую чистоту больше чем около 95%; (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А' и имеет химическую чистоту больше чем около 95%, или (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А, имеющий химическую чистоту больше чем около 95%, и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А', имеющий химическую чистоту больше чем около 95%.

В различных вариантах осуществления кристаллические формы по настоящему изобретению имеют несколько выгодных физических свойств. Например, в отличие от кристаллических форм (S)-амисульприда D-тартрата, кристаллические формы (R)-амисульприда Формы А и (S)-амисульприда Формы А' по существу негигроскопичны, демонстрируя максимальное изменение массы менее 0,5% в изотермах сорбции воды при сканировании при 25°C при относительной влажности от 0 до 95%, как измерено методом динамической сорбцией паров (DVS), при этом было обнаружено, что кристаллический (S)-амисульприд D-тарtrat является высоко гигроскопичным, демонстрируя максимальное изменение массы  $52 \pm 9\%$  ( $n=4$ ,  $\sigma = 18,25$ ) в изотермах сорбции воды при сканировании при 25°C при относительной влажности от 0 до 95%, как измерено методом DVS.

Аббревиатура "DSC" относится к дифференциальной сканирующей калориметрии; аббревиатура XRPD относится к порошковой рентгеновской дифракции, аббревиатура ЯМР относится к ядерному магнитному резонансу, аббревиатура DVS относится к динамической сорбции паров, аббревиатура ВЭЖХ относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии, а аббревиатура ГХ относится к газовой хроматографии. Аббревиатуры (R)-(+)-амисульприд и (R)-амисульприд относятся к R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамиду. Аббревиатуры (S)-(-)-амисульприд и (S)-амисульприд относятся к S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамиду. Другие аббревиатуры, не описанные явным образом в настоящей заявке, имеют свои обычные значения в данной области техники.

Эти и другие цели, признаки и преимущества изобретения станут очевидными из следующего подробного описания различных аспектов и вариантов осуществления изобретения, взятых вместе с прилагаемыми таблицами и чертежами.

Все опубликованные документы, процитированные в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте.

Для облегчения понимания настоящего изобретения представлены следующие определения. Должно быть понятно, что, как правило, термины, не определенные иным образом, должны иметь свое значение или значения, общепринятые в данной области. Используемая в настоящей заявке терминология предназначена только для описания

конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который должен ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения.

Ссылка в описании на “один вариант осуществления”, “вариант осуществления”, “один аспект” или “аспект” означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления или аспектом, включены по меньшей мере в один вариант осуществления или аспект настоящего раскрытия.

Как используется в настоящей заявке, указание “амисульприд”, если явно дополнительно не ограничено, включает фармацевтически приемлемые соли амисульприда. В контексте настоящей заявки термин “рацемический амисульприд” относится к смеси 50:50 по массе (R)-амисульприда и (S)-амисульприда.

В контексте настоящей заявки термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к тем солям, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., соразмерно разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S.M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, образованные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепопионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п. Хотя фармацевтически приемлемые противоионы будут предпочтительными для получения фармацевтических композиций, другие анионы вполне приемлемы в качестве синтетических промежуточных соединений. Таким образом, X может представлять собой фармацевтически нежелательные анионы, такие как йодид, оксалат, трифторметансульфонат и т.п., когда такие соли являются химическими промежуточными соединениями.

В различных аспектах, настоящее изобретение обеспечивает композиции, включающие неравные смеси энантиомеров амисульприда (или фармацевтически приемлемой соли одного или более из энантиомеров) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей. В различных вариантах осуществления композицию по настоящему изобретению формулируют для введения субъекту, нуждающемуся в такой композиции. В различных вариантах осуществления композицию по изобретению формулируют для перорального введения субъекту.

В контексте настоящей заявки термин "субъект", для которого предполагается введение, включает, но не ограничивается этим, людей (то есть мужчин или женщин любой возрастной группы, например педиатрических субъектов (например, младенцев, детей, подростков) или взрослых субъектов (например, взрослого человека молодого, среднего или старшего возраста) и/или других приматов (например, обезьян *symomolgus*, макак-резус); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индюки.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, сублингвально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный" в контексте настоящей заявки включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, интраартикулярную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутripеченочную, внутриочаговую и интракраниальную инъекцию или инфузионные методы. Предпочтительно композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций по настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть сформулированы в соответствии с методиками, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекцируемый препарат также может представлять собой стерильный инъекцируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, такой как, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются этим, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы.

Если не указано иное, слово "включает" (или любая его форма, например, "включают", "включающий" и т.д.) предназначено как не ограничивающее. Например, "А включает 1, 2 и 3" означает, что А включает, но не ограничивается этим, 1, 2 и 3.

В контексте настоящей заявки термины "лечение", "лечить" и "осуществлять

лечение" относятся к реверсии, облегчению, задержке или замедлению развития заболевания или расстройства или одного или нескольких его симптомов, как описано в настоящей заявке. В различных вариантах осуществления лечение можно вводить после развития одного или нескольких симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно вводить при отсутствии симптомов. Например, лечение можно вводить субъекту до появления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например, для предотвращения или задержки их рецидива.

В контексте настоящей заявки, фраза "в расчете на свободное основание" указывает на то, что количество амисульприда (R и S-амисульприда) измерено на основании молекулярной массы свободного основания амисульприда. Если не указано иное, массовое количество, описанное в настоящей заявке для амисульприда (например, рацемического, R, S или неравных смесей амисульприда), относится к свободному основанию. Например, в смеси 85:15 соотношения R:S-амисульприда по массе количество амисульприда измерено на основании молекулярной массы свободного основания R и S-амисульприда, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления, когда указано объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, например, между около 50 мг и около 1000 мг, это количество представлено на основании массы свободного основания, если не указано иное.

Соединения, раскрытые в настоящей заявке, могут включать изотопы. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном изотопном составе. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода в соединении по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены дейтерием.

В контексте настоящей заявки, и если не указано иное, термин "около" при использовании в связи с числовым значением или диапазоном значений может варьироваться на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% от приведенного значения или диапазона значений. В некоторых вариантах осуществления числовое значение или диапазон значений варьируются на 5%.

Неравные смеси энантиомеров амисульприда (или фармацевтически приемлемой соли одного или нескольких энантиомеров) по настоящему изобретению в различных вариантах осуществления объединяют с материалами-носителями для получения композиции в одной лекарственной форме, и они могут варьироваться в зависимости от различных факторов, включая субъекта, которого лечат, и конкретный способ введения. Также должно быть понятно, что конкретная дозировка и режим лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта, время введения, скорость

экскреции, комбинацию лекарственных средств и суждение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания или расстройства, которое лечат.

В различных аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, включающие:

фармацевтически приемлемый эксципиент; и

объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли при энантиомерном соотношении (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда около 85:15 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 63:37 до около 95:5 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 77:23 до около 93:7 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 74:26 до около 92:8 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 65:35 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 75:25 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 80:20 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение R:S составляет от около 80:20 до около 90:10 в расчете на массу свободного основания.

В различных аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает композиции, включающие неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей. В различных вариантах осуществления количество (S)-амисульприда выбрано для достижения уровня занятости допаминового D<sub>2</sub> рецептора между около 20% до около 60%, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 30% и около 50%; и количество (R)-амисульприда выбрано для достижения одного или более из следующего: (a) супрессии сна с быстрым движением глаз (REM) на больше чем около 10 минут, в различных вариантах осуществления предпочтительно больше чем около 20 минут или более, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 15 минут и около 45 минут; (b) супрессии сна с быстрым движением глаз (REM) путем увеличения латентного периода до наступления REM сна на больше чем около 10 минут, в различных вариантах осуществления больше чем около 20 минут и в различных вариантах осуществления больше чем около 30 минут; и (c) уменьшения общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

Занятость допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов можно измерить, например, методом позитрон-эмиссионной томографии (PET) D<sub>2</sub> в головном мозге человека на основании средней занятости, наблюдаемой в группе, включающей достаточное количество людей

для обеспечения статистической значимости результата. Супрессию REM-сна можно измерить, например, методом полисомнографии (PSG) у субъекта-человека на основании среднего значения ингибирования, наблюдаемого в группе, включающей достаточное количество людей для обеспечения статистической значимости результата.

В различных аспектах композиции по настоящему изобретению включают неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения у субъекта после введения: занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавление времени сна с быстрым движением глаз (REM) характеризуется, например, одним или более из следующего: (a) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут; (b) латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 10 минут, и (c) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

В различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%.

В различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения одного или более из следующего: (i) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут; (ii) уменьшение REM сна на величину больше чем около 20 минут; (iii) уменьшение REM сна на величину между около 15 минут и около 45 минут; и (iv) уменьшение REM сна на величину между около 15 минут и около 30 минут.

В различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения одного или более из следующего: (i) латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 10 минут; (ii) латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут; и (iii) латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 30 минут.

В различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения одного или более из следующего: (i) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%; (ii) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 6,5%; и (iii) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 8%.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения, включающих

неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, или 1000 мг.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения, включающих неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе. В различных вариантах осуществления массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10. Предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет 85:15 по массе.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения, включающих неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000 мг; и массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и предпочтительно 85:15. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около

100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг. В различных вариантах осуществления (R)-(+)-амисульприд присутствует в количестве от около 170 мг до около 600 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно от около 300 мг до около 600 мг, и (S)-(-)-амисульприд присутствует в количестве от около 30 мг до около 105 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно от около 40 мг до около 105 мг.

В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около 100 мг, и количество (R)-амисульприда составляет около 85мг, а количество (S)-амисульприда составляет около 15мг; в различных вариантах осуществления, объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около 200 мг, и количество (R)-амисульприда составляет около 170мг, а количество (S)-амисульприда составляет около 30мг; в различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около 300 мг, и количество (R)-амисульприда составляет около 255мг, а количество (S)-амисульприда составляет около 45мг; в различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет от около 400мг, и количество (R)-амисульприда составляет около 340мг, а количество (S)-амисульприда составляет около 60мг; в различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около 500мг, и количество (R)-амисульприда составляет около 425мг, а количество (S)-амисульприда составляет около 75мг; в различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около 600мг, и количество (R)-амисульприда составляет около 510мг, а количество (S)-амисульприда составляет около 90мг; в различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около 700мг, и количество (R)-амисульприда составляет около 595мг, а количество (S)-амисульприда составляет около 105мг.

В различных аспектах композиции по настоящему изобретению включают неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около

350 мг и около 700 мг; и где обеспечивается одно или более из следующего: (а) энантиомерное соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около 85:15 по массе; и (b) объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда представляет собой количество, эффективное для обеспечения у субъекта после введения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавление времени сна с быстрым движением глаз (REM) характеризуется, например, одним или более из следующего: (i) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, (ii) уменьшение REM сна на величину больше чем около 20 минут; и (iii) уменьшение REM сна на величину между около 15 минут и около 45 минут. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

В различных вариантах осуществления аспектов настоящего изобретения, где объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 400 мг и около 700 мг; объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000мг.

В различных вариантах осуществления аспектов настоящего изобретения, где объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг, и объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда представляет собой количество, эффективное для обеспечения у субъекта после введения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавление

времени сна с быстрым движением глаз (REM) характеризуется, например, одним или более из следующего: (а) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут; соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, в расчете на массу свободного основания, составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и предпочтительно 85:15 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, в расчете на массу свободного основания, составляет около: 63:37, 65:35, 74:26, 75:35, 77:23, 80:20, 88:12, 95:5, 93:7 или 92:8. В различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, в расчете на массу свободного основания, составляет около: 63:37-95:5, 65:35-88:12, 74:26-92:8, 75:35-88:12, 77:23-93:7 или 80:20-88:12. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

В различных аспектах композиции по настоящему изобретению включают неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения у субъекта после введения ингибирования активности D2 дофамина и активности 5-HT7 серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6. В различных вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 3 до около 5. В различных вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования

допаминового D2 рецептора составляет около 4.

В различных вариантах осуществления аспектов настоящего изобретения, где соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения у субъекта после введения ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6, и в различных вариантах осуществления между около 3 до около 5; объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

В различных вариантах осуществления аспектов настоящего изобретения, где соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения у субъекта после введения ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6, и в различных вариантах осуществления между около 3 до около 5; массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда

или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и предпочтительно 85:15 в расчете на массу свободного основания.

В различных вариантах осуществления аспектов настоящего изобретения, где соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения у субъекта после введения ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6, и в различных вариантах осуществления между около 3 до около 5; объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000мг; и массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и предпочтительно 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг. В различных вариантах осуществления (R)-амисульприд присутствует в количестве между около 300 мг и около 600 мг, а (S)-амисульприд присутствует в количестве между около 40 мг и около 105 мг.

Должно быть понятно, что в различных аспектах и вариантах осуществления,

различные варианты осуществления лекарственных средств и композиций по настоящему изобретению можно использовать для лечения психического расстройства у субъекта, неврологического расстройства у субъекта или как неврологического расстройства, так и психического расстройства, при этом расстройство включает, но не ограничивается этим, одно или более из аффективного расстройства, биполярного расстройства (BPD), депрессии, биполярной депрессии, больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа, большого депрессивного расстройства (MDD), в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства; большого депрессивного расстройства со смешанными признаками (MDD-MF), терапевтически резистентной депрессии (TRD), шизофрении, негативных симптомов шизофрении и шизоаффективного расстройства.

В различных аспектах, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение композиции, включающей смесь с преобладанием R амисульприда, где смесь вводят в терапевтически эффективном количестве, чтобы обеспечить у субъекта после введения: занятость допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавление времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется, например, одним или более из следующего: (a) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, в различных вариантах осуществления предпочтительно больше чем около 20 минут или более, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 15 минут и около 45 минут; (b) супрессия сна с быстрым движением глаз (REM) путем увеличения латентного периода до наступления REM сна на величину больше чем около 10 минут, в различных вариантах осуществления больше чем около 20 минут, и в различных вариантах осуществления больше чем около 30 минут; и (c) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

В различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей представляет собой соотношение, эффективное для обеспечения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%.

Занятость допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов можно измерить, например, методом позитрон-эмиссионной томографии (PET) D2 в головном мозге человека на основании средней занятости, наблюдаемой в группе, включающей достаточное количество людей для обеспечения статистической значимости результата. Супрессию REM-сна можно измерить, например, методом полисомнографии (PSG) у субъекта-человека на основании среднего значения ингибирования, наблюдаемого в группе, включающей достаточное количество людей для обеспечения статистической значимости результата.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение композиции, включающей смесь с преобладанием R амисульприда, где смесь вводят в терапевтически эффективном количестве, чтобы обеспечить у субъекта после введения: ингибирование активности D2

допамина и активности 5-HT<sub>7</sub> серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 2 до около 6. В различных вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 3 до около 5, и в различных вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора составляет около 4.

В различных вариантах осуществления аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения для лечения психического расстройства у субъекта, включающих введение смеси с преобладанием R амисульприда, смесь включает соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе. В различных вариантах осуществления массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10. Предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет 85:15 по массе.

В различных вариантах осуществления аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения для лечения психического расстройства у субъекта, включающих введение смеси с преобладанием R амисульприда, смесь включает общее объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и

(S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

В различных вариантах осуществления аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения для лечения психического расстройства у субъекта, включающих введение смеси с преобладанием R амисульприда, смесь включает общее объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, включающей одн или несколько фармацевтических эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей и объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления такая композиция включает соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000мг; и массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и предпочтительно 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В

различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг. В различных вариантах осуществления (R)-(+)-амисульприд присутствует в количестве между около 300 мг до около 600 мг, а (S)-(-)-амисульприд присутствует в количестве между около 40 мг до около 105 мг.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает лекарственные средства для лечения и обеспечивает способы лечения психического расстройства у субъекта-человека, включающие введение, на цикл лечения, количества (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и количества (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг на цикл лечения субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения. В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда в объединенном количестве во время цикла лечения находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления соотношение R:S находится в пределах около: 65:35-88:12, 75:25-88:12 или 80:20-88:12, в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда на цикл лечения составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975

мг или 1000мг; и энантиомерное соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей в объединенном количестве во время цикла лечения составляет, по массе, около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и предпочтительно 85:15 по массе.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает лекарственные средства и способы для ингибирования активности D2 допамина и активности 5-НТ7 серотонина у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли. В различных вариантах осуществления ингибирование активности D2 допамина и ингибирование активности 5-НТ7 серотонина включает: занятость допаминовых D2 рецепторов от около 20% до около 60%, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 30% и около 50%; и подавление времени сна с быстрым движением глаз (REM), которая характеризуется одним или более из следующего: (a) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, в различных вариантах осуществления предпочтительно больше чем около 20 минут или более, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 15 минут и около 45 минут, (b) латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 10 минут, в различных вариантах осуществления больше чем около 20 минут, и в различных вариантах осуществления больше чем около 30 минут; или (c) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 допамина и активности 5-НТ7 серотонина у субъекта неравная смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли включает количество (R)-(+)-амисульприда, которое больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и в различных вариантах осуществления массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и предпочтительно 85:15 по массе.

В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 допамина и активности 5-НТ7 серотонина у субъекта, в неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли (R)-амисульприд или его фармацевтически приемлемая соль и (S)-амисульприд или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг, и количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225

мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта, в неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли (R)-амисульприд или его фармацевтически приемлемая соль и (S)-амисульприд или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг, и количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000мг; и массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и предпочтительно 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах

осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг. В различных вариантах осуществления (R)-(+)-амисульприд присутствует в количестве между около 300 мг и около 600 мг, а (S)-(-)-амисульприд присутствует в количестве между около 40 мг и около 105 мг.

Должно быть понятно, что в различных аспектах и вариантах осуществления различные варианты осуществления композиций по настоящему изобретению можно использовать для лечения, использовать для получения лекарственного средства для лечения психических расстройств, неврологического расстройства или как неврологического расстройства, так и психического расстройства, при этом расстройство включает, но не ограничивается этим, одно или более из аффективного расстройства, биполярного расстройства (BPD), депрессии, биполярной депрессии, больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа, большого депрессивного расстройства (MDD), в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства; большого депрессивного расстройства со смешанными признаками (MDD-MF), терапевтически резистентной депрессии (TRD), шизофрении, негативных симптомов шизофрении и шизоаффективного расстройства.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает композиции и лекарственные средства, включающие смесь с преобладанием R амисульприда, используемую для лечения психических расстройств, неврологического расстройства или и тех и других, при этом в смеси преобладает R амисульприд, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора, измеренной *in vitro*, к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора, измеренной *in vitro*, находится в пределах от около 2 до около 6. В различных вариантах осуществления *in vitro* отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 3 до около 5, и в различных вариантах осуществления *in vitro* отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора составляет около 4.

В различных вариантах осуществления аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения композиции и лекарственные средства, включающие смесь с преобладанием R амисульприда, используют для лечения психических расстройств, неврологического расстройства или и тех и других, при этом смесь амисульприда

включает соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе. В различных вариантах осуществления массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10. Предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет 85:15 по массе.

В различных вариантах осуществления аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения композиции и лекарственные средства, включающие смесь с преобладанием R амисульприда и один или несколько фармацевтических эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей, используют для лечения психических расстройств, неврологического расстройства или и тех и других, при этом смесь амисульприда включает общее объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

В различных вариантах осуществления аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения композиции и лекарственные средства, включающие смесь с преобладанием R амисульприда, используют для лечения психических расстройств,

неврологического расстройства или и тех и других, при этом смесь амисульприда включает общее объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает композиции и лекарственные средства, включающие смесь с преобладанием R амисульприда, используемые для лечения психических расстройств, неврологического расстройства или и тех и других, при этом композиция или лекарственное средство включает один или несколько фармацевтических эксципиентов, носителей, адъювантов или наполнителей, и объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг. В различных вариантах осуществления такие композиции и лекарственные средства включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг или 1000мг; и массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и предпочтительно 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около

700 мг. В различных вариантах осуществления (R)-(+)-амисульприд присутствует в количестве между около 300 мг до около 600 мг, а (S)-(-)-амисульприд присутствует в количестве между около 40 мг до около 105 мг.

В различных вариантах осуществления способов ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта, ингибирование имеет место у субъекта, страдающего одним или несколькими психическими расстройствами, неравная смесь (R)-(+)-амисульприда или его соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли присутствует в терапевтически эффективном количестве.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно формулируют в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и равномерного дозирования. Выражение "стандартная лекарственная форма" в контексте настоящей заявки относится к физически дискретной единице средства, подходящего для субъекта, которого нужно лечить. Должно быть понятно, однако, что общее суточное количество композиций по настоящему изобретению будет определять лечащий врач на основании взвешенной медицинской оценки.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает лекарственные средства для лечения и способы лечения психического расстройства у субъекта-человека, включающие введение, на цикл лечения, количества (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и количества (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в объединенном количестве, между около 50 мг и около 1000 мг, в различных вариантах осуществления между около 200 мг и около 700 мг, и в различных вариантах осуществления предпочтительно между около 350 мг и около 700 мг на цикл лечения для субъекта-человека, нуждающегося в этом, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, во время цикла лечения. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 800 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 100 мг до около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 100 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 300 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг. В различных вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг. В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда в

объединенном количестве во время цикла лечения находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 в расчете на массу свободного основания; и предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение составляет около 85:15 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления соотношение R:S находится в пределах от около: 65:35-88:12, 75:25-88:12 или 80:20-88:12 в расчете на массу свободного основания. В различных вариантах осуществления (R)-амисульприд или его фармацевтически приемлемую соль и (S)-амисульприд или его фармацевтически приемлемую соль вводят отдельно во время цикла лечения.

Должно быть понятно, что композицию можно вводить во время цикла лечения в виде одной стандартной лекарственной формы, включающей оба энантиомера (R)-амисульприд и (S)-амисульприд, в отдельных стандартных лекарственных формах, включающих только один из энантиомеров амисульприда, или в виде их комбинации. Например, в различных вариантах осуществления (R)-амисульприд или его фармацевтически приемлемую соль и (S)-амисульприд или его фармацевтически приемлемую соль вводят отдельно во время цикла лечения.

Кроме того, должно быть понятно, что введение количества композиции во время цикла лечения можно обеспечить в многодозовом режиме. Например, в различных вариантах осуществления многодозовый режим включает введение двух или более стандартных лекарственных форм по существу одновременно; введение двух или более стандартных лекарственных форм последовательно; введение двух или более стандартных лекарственных форм с временным интервалом между их введением, предпочтительно в различных вариантах осуществления в пределах 4-48 часов; и комбинации вышеуказанных.

Например, в различных вариантах осуществления, цикл лечения включает два дня, где общее дозируемое количество S-энантиомера один раз на цикл лечения (для, например, поддержания D2 занятости на терапевтическом уровне), и общее дозируемое количество R-энантиомера вводят до трех раз в день (например, до шести раз на цикл лечения с примерно равными интервалами), в различных предпочтительных вариантах осуществления в примерно равных дозируемых количествах на дозу (например, для поддержания желаемых уровней в плазме и 5-HT<sub>7</sub> эффектов в течение всего дня).

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения цикл лечения является ежедневным, и введение осуществляют: (a) один раз в день; (b) два раза в день; (c) три раза в день; или (d) четыре раза в день. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения цикл лечения представляет собой через два дня на третий.

В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения составляет от около 85:15 в расчете на массу свободного основания, цикл лечения является ежедневным, и общее количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200 мг на цикл лечения. В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения составляет от около 85:15 в

расчете на массу свободного основания, цикл лечения является ежедневным, и общее количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг на цикл лечения.

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, пятое издание, далее указанное как “DSM-5”, опубликованное Американской ассоциацией психиатров в 2013 г. и включенное в настоящую заявку посредством ссылки, представляет стандартную диагностическую систему, на основании которой специалисты осуществляют диагностику различных заболеваний и расстройств.

В различных аспектах заболевание или расстройство, которое лечат с использованием лекарственных средств и способов по настоящему изобретению, включает одно или несколько из психического расстройства; аффективного расстройства; депрессивного расстройства; биполярного расстройства; биполярной депрессии (например, больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа), шизофрении; шизоаффективного расстройства; тревожного расстройства; обсессивно-компульсивного расстройства; нарушений поведения, ассоциированных с нейрокогнитивным расстройством; кондуктивного расстройства; неврологического расстройства; лекарственно-индуцированного двигательного расстройства; и моторного нарушения.

В различных вариантах осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой одно или более из аффективного расстройства, биполярного расстройства (BPD), депрессии, биполярной депрессии, больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа, большого депрессивного расстройства (MDD), в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства, большого депрессивного расстройства со смешанными признаками (MDD-MF), терапевтически резистентной депрессии (TRD), шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии (TRD) и шизоаффективного расстройства.

В различных вариантах осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство выбрано из психоза, включая шизофрению (параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофрениформного расстройства, шизоаффективного расстройства, бредового расстройства, кратковременного психотического расстройства, общего психотического расстройства, психотического расстройства, обусловленного общим медицинским состоянием и вызванного психоактивными веществами или лекарственными средствами (например, фенциклидин, кетамин и другие диссоциативные анестетики, амфетамин и другие психостимуляторы и кокаин), психотического расстройства, психоза, психоза, связанного с аффективными расстройствами, кратковременного реактивного психоза, шизоаффективного психоза, расстройств "шизофренического спектра", таких как шизоидные или шизотипические расстройства личности, или заболеваний с ассоциированным психозом (таких как большая депрессия, маниакально-депрессивное

(биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и синдром посттравматического стресса), включая как позитивные, негативные, так и когнитивные симптомы шизофрении и других психозов; тревожных расстройств, включая острое стрессовое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и связанные с ними расстройства, включая телесное дисморфическое расстройство, патологическое накопительство, трихотилломанию и расстройство экскориаии, панической атаки, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, разделенного тревожного расстройства, социальной фобии, специфической фобии, тревожного расстройства, вызванного психоактивными веществами, и тревожности, вызванной общим состоянием здоровья; связанных с психоактивными веществами расстройств и аддиктивного поведения (включая вызываемый психоактивными веществами бред, персистирующую деменцию, персистирующее амнестическое расстройство, психотическое расстройство или тревожное расстройство; толерантности, зависимости или синдрома отмены таких веществ, как алкоголь, амфетамины, каннабис, кокаин, галлюциногены, ингалянты, никотин, опиоиды фенциклидин, седативные, снотворные или анксиолитики); расстройств пищевого поведения, таких как ожирение, нервная булимия, извращенный аппетит и компульсивное переедание; биполярных расстройств, включая биполярную депрессию, биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, циклотимическое расстройство, биполярное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и связанные с этим расстройства, биполярное и родственное расстройство, вызванное другим медицинским состоянием, другое уточненное биполярное и родственное расстройство и неуточненное биполярное и родственное расстройство, депрессивных расстройств, включая, но не ограничиваясь этим, униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, атипичную депрессию, кататоническую депрессию, депрессию пожилого возраста, эндогенную депрессию, меланхолическую депрессию, перинатальную депрессию, ситуативную депрессию, хроническую депрессию, биполярную депрессию, большое депрессивное расстройство (MDD), в качестве дополнительного лечения MDD, большого депрессивного расстройства с тревожным дистрессом, MDD со смешанными признаками (MDD-MF), MDD с меланхолическими признаками, MDD с атипичными признаками, MDD с конгруэнтными настроению психотическими особенностями, MDD с неконгруэнтными настроению психотическими особенностями, MDD с кататонией, при родах, MDD с сезонным характером, терапевтически резистентную депрессию (TRD) и персистирующее депрессивное расстройство (дистимия), и связанных с подавленным настроением (грусть), плохой концентрацией, бессонницей, усталостью, нарушениями аппетита, чрезмерной виной и мыслями о самоубийстве, предменструальным синдромом (PMS) и предменструальным дисфорическим расстройством (PDD) расстройств, расстройств настроения, обусловленных общим состоянием здоровья и вызванных психоактивными веществами расстройств настроения; и расстройств сна, включая бессонницу, нарушенный сон, смену часового пояса, гиперсомнию, катаплексию, апноэ во

сне, обструктивное апноэ во сне, расстройство быстрого сна, синдром беспокойных ног, периодические расстройства движений конечностей, расстройства циркадного ритма сна, задержку фазы сна, лунатизм, ночные кошмары, ночное недержание мочи, расстройство поведения во время сна с быстрым движением глаз, расстройство сна из-за сменной работы, чрезмерную сонливость в дневное время, синдром не-24-часового цикла сна и бодрствования, сонный паралич и нарколепсию.

Психические расстройства представляют собой патологические состояния головного мозга, характеризующиеся идентифицируемыми симптомами, которые приводят к нарушениям познавательной функции, эмоций или настроения, или высших интегративных аспектов поведения. Эти расстройства могут различаться по тяжести симптомов, продолжительности и функциональным нарушениям. Психическими расстройствами страдают миллионы людей во всем мире, и они приводят к огромным человеческим страданиям и экономическому бремени из-за потери производительности. Расстройства настроения представляют собой тип психического расстройства, часто определяемого как группа гетерогенных, обычно рецидивирующих заболеваний, включая униполярные (депрессивные) и биполярные (маниакально-депрессивные) расстройства, характеризующиеся первазивными расстройствами настроения, психомоторной дисфункцией и вегетативными симптомами. Самоубийство, самое серьезное осложнение у пациентов с расстройствами настроения, является причиной смерти у 15-25% нелеченных пациентов с расстройствами настроения; нераспознанная или неадекватно леченная депрессия является одной из причин в 50 до 70% случаев всех совершенных самоубийств.

Термин “аффективное расстройство” в контексте настоящей заявки включает депрессию, большую депрессию, большое депрессивное расстройство, легкую степень депрессии, тяжелую депрессию без психоза, тяжелую депрессию с психозом, меланхолию (ранее называлась эндогенной депрессией), атипичную депрессию, дистимическое расстройство, маниакальную депрессию, биполярное расстройство, биполярную депрессию (например, большие депрессивные эпизоды, связанные с биполярным расстройством I типа), биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, биполярное расстройство III типа, циклотимическое расстройство и хроническую гипоманию.

В различных вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой биполярное расстройство. Биполярные расстройства (включая как биполярные I типа, так и биполярные II типа) являются серьезными психическими расстройствами, которыми страдает приблизительно 2% населения и которые затрагивают оба пола одинаково. Это рецидивирующее-ремиттирующее состояние, характеризующееся цикличностью между повышенным (то есть маниакальным) и депрессивным настроением, что отличает его от других расстройств, таких как большое депрессивное расстройство и шизофрения. Биполярное расстройство I типа определяется возникновением полного маниакального эпизода, хотя у большинства людей наблюдается значительная депрессия. Симптомы мании включают

повышенное или раздражительное настроение, гиперактивность, идеи величия, снижение потребности в сне, скачки мыслей и в некоторых случаях психоз. Депрессивные эпизоды характеризуются ангедонией, грустным настроением, безнадежностью, плохой самооценкой, снижением концентрации внимания и летаргией. Биполярное расстройство II типа определяется как возникновение большого депрессивного эпизода и гипоманиакального эпизода (менее тяжелой мании), хотя пациенты проводят значительно больше времени в депрессивном состоянии. Другие сопутствующие состояния включают циклотимическое расстройство.

При биполярном расстройстве I типа чередуются полноценные маниакальные и серьезные депрессивные эпизоды. Биполярное расстройство I обычно начинается с депрессии и характеризуется по меньшей мере одним маниакальным или возбужденным периодом в ходе этого расстройства. Депрессивная фаза может быть непосредственной прелюдией или последствием мании, или депрессия и мания могут быть разделены на месяцы или годы.

При биполярном расстройстве II типа эпизоды депрессии чередуются с гипоманией (относительно легкие, непсихотические периоды обычно <1 недели). В течение гипоманиакального периода улучшается настроение, уменьшается потребность в сне, а психомоторная активность ускоряется выше обычного уровня пациента. Часто переключение вызывается циркадными факторами (например, ложиться спать подавленным и просыпаться рано утром в гипоманиакальном состоянии). Гиперсомния и переедание характерны и могут повторяться в зависимости от сезона (например, осенью или зимой); бессонница и плохой аппетит возникают во время депрессивной фазы. Для некоторых людей гипоманиакальные периоды являются адаптивными, потому что они связаны с высокой энергией, уверенностью и сверхнормальным социальным функционированием. Многие пациенты, которые испытывают приятное повышение настроения, обычно в конце депрессии, не сообщают об этом, если только их конкретно не спрашивают об этом.

У пациентов с большими депрессивными эпизодами и семейным анамнезом биполярных расстройств часто проявляются слабовыраженные гипоманиакальные тенденции; их темперамент называется гипертимическим (то есть управляемым, амбициозным и ориентированным на достижения).

При циклотимическом расстройстве менее тяжелые гипоманиакальные и мини-депрессивные периоды следуют нерегулярно, причем каждый период длится несколько дней. Циклотимическое расстройство обычно является предшественником биполярного расстройства II типа. Но это может также происходить как необычайное капризное настроение, не будучи осложненным серьезными расстройствами настроения. В таких случаях короткие циклы замедленной депрессии, сопровождающиеся низкой уверенностью в себе и повышенным сном, чередуются с приподнятым настроением или повышенным энтузиазмом и укороченным сном. В другой форме преобладают депрессивные признаки в низкой степени; биполярная тенденция проявляется, прежде

всего, тем, насколько легко антидепрессанты вызывают приподнятое настроение или раздражительность. При хронической гипомании преобладает форма, редко наблюдаемая клинически, с периодами приподнятого настроения, с привычным сокращением сна до <6 часов. Люди с этой формой постоянно чрезмерно жизнерадостны, уверены в себе, чрезмерно энергичны, полны планов, расточительны, чрезмерно участливы и навязчивы; они устремляются с беспокойными порывами и пристаю к людям.

Соответственно, в различных вариантах осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой одно или несколько из биполярного расстройства I, биполярного расстройства II, циклотимического расстройства, другого указанного биполярного и родственного расстройства или неуточненного биполярного и родственного расстройства и биполярного расстройства I или биполярного II расстройства с признаками тревожного расстройства, со смешанными признаками, с быстрым повторением циклов, с меланхолическими признаками, с нетипичными признаками, с конгруэнтными настроению психотическими признаками, с неконгруэнтными настроению психотическими признаками, с кататонией, при родах и/или с сезонным характером. Относительно недавняя статья Hu et al [Prim Care Companion CNS Disord. 2014; 16(2): PCC.13r01599] подчеркивает, что биполярное расстройство, хотя с ним обычно сталкиваются в первичном звене здравоохранения, часто неправильно диагностируется или не диагностируется. DSM-5 пытается захватить большую долю пациентов с субсиндромальными смешанными симптомами с включением смешанного спецификатора.

В различных вариантах осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой депрессивное расстройство. Депрессивные расстройства включают, но не ограничиваются этим, депрессивные расстройства, включая, но не ограничиваясь этим, униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, атипичную депрессию, кататоническую депрессию, депрессию пожилого возраста, эндогенную депрессию, меланхолическую депрессию, перинатальную депрессию, ситуативную депрессию, хроническую депрессию, биполярную депрессию (например, большие депрессивные эпизоды, связанные с биполярным расстройством I), большое депрессивное расстройство (MDD), большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF), терапевтически резистентную депрессию (TRD) и дистимию, и связаны с подавленным настроением (грусть), плохой концентрацией, бессонницей, усталостью, нарушениями аппетита, чрезмерной виной и мыслями о самоубийстве, предменструальным синдромом (PMS) и предменструальным дисфорическим расстройством (PDD), расстройства настроения, обусловленные общим состоянием здоровья, а также индуцированные психоактивными веществами расстройства настроения.

Депрессия является аффективным расстройством, патогенез которого не может быть объяснен какой-либо одной причиной или теорией. К сожалению, варианты лечения для пациентов с депрессией, которые имеют неоптимальные клинические ответы на

терапию антидепрессантом, ограничены. Приблизительно тридцать процентов (30%) пациентов, начинающих терапию антидепрессантами, демонстрируют субоптимальные или отсроченные клинические ответы на антидепрессанты первой линии, которые обычно используются для лечения депрессии.

Как правило, если у пациента проявляется субоптимальный или отсроченный клинический ответ после нескольких недель терапии антидепрессантом, начальный подход клинициста заключается в увеличении дозы антидепрессанта. Если ответ пациента остается неудовлетворительным после увеличения дозы, наиболее распространенными подходами, которые будут использовать многие врачи, являются: а) переход на другой антидепрессант; или б) добавление второго антидепрессанта; или с) попытки усилить терапию путем введения таких средств, как карбонат лития, тиреоидный гормон (трийодтиронин), психостимуляторы, модафинил, атипичные антипсихотики, буспирон или пиндолол.

В своем полном синдромальном выражении клиническая депрессия проявляется в виде большого депрессивного расстройства с эпизодическим течением и различной степенью остаточных проявлений между эпизодами. Настроение обычно депрессивное, раздражительное и/или тревожное. Пациент может выглядеть несчастным, с нахмурившимися бровями, опущенными углами рта, ссутуленным, с плохим зрительным контактом и односложной (или отсутствующей) речью. Болезненное настроение может сопровождаться озабоченностью с чувством вины, самоунижающими мыслями, снижением способности к концентрации, нерешительностью, снижением интереса к обычной деятельности, социальным отчуждением, беспомощностью, безнадежностью и постоянно возникающими мыслями о смерти и самоубийстве. Типичными являются расстройства сна. У некоторых болезненное настроение настолько глубокое, что слезы высыхают; пациент жалуется на неспособность испытывать обычные эмоции - включая горе, радость и удовольствие - и на ощущение, что мир стал бесцветным, безжизненным и мертвым.

Меланхолия (ранее эндогенная депрессия) характеризуется выраженным психомоторным замедлением (мышления и активности) или возбуждением (например, беспокойством, подергиванием рук, речевым напором), потерей веса, иррациональной виной и потерей способности испытывать удовольствие. Настроение и активность меняются в течение дня, с самым низким уровнем по утрам. Большинство пациентов с меланхолией жалуются на трудности с засыпанием, частое пробуждение и бессонницу посреди ночи или ранним утром. Сексуальное желание часто уменьшается или теряется. Может возникнуть аменорея. Анорексия и потеря веса могут привести к истощению и вторичным нарушениям водно-солевого баланса.

При атипичной депрессии обратные вегетативные признаки преобладают в клинической картине; они включают тревожно-фобические симптомы, вечернее ухудшение, начальную бессонницу, гиперсомнию, которая часто распространяется на день, и гиперфагию с увеличением веса. В отличие от пациентов с меланхолией, пациенты

с атипичной депрессией демонстрируют улучшение настроения в связи с потенциально позитивными событиями, но часто впадают в парализующую депрессию при малейших неприятностях. Атипичные депрессивные и биполярные расстройства II в значительной степени перекрываются.

При дистимическом расстройстве депрессивные симптомы обычно начинаются незаметно в детстве или в подростковом возрасте и имеют прерывистый или слабо выраженный характер в течение многих лет или десятилетий; большие депрессивные эпизоды могут осложнить его (двойная депрессия). При чистой дистимии депрессивные проявления происходят на подпороговом уровне и значительно перекрываются с проявлениями депрессивного темперамента: обычно мрачный, пессимистичный, без юмора или неспособный к веселью; пассивный и вялый; интроверт; скептический, гиперкритический или жалующийся; самокритичный, обвиняющий себя и самоуничижительный; и поглощен мыслями о неадекватности, неудачах и негативных событиях.

Тщательная оценка многих людей с депрессией выявляет биполярные признаки, и у каждого пятого пациента с депрессивным расстройством также развивается явная гипомания или мания. Большинство переходов от униполярного к биполярному расстройству происходят в течение 5 лет после появления депрессивных проявлений. Предикторы перехода включают раннее начало депрессии (<25 лет), послеродовую депрессию, частые эпизоды депрессии, быстрое улучшение настроения при соматическом лечении (например, антидепрессанты, фототерапия, лишение сна, электросудорожная терапия) и семейный анамнез расстройства настроения в течение трех поколений подряд.

Между эпизодами пациенты с биполярным расстройством проявляют депрессивную переменчивость настроения и иногда высокоэнергетическую активность; нарушение развивающего и социального функционирования при биполярной депрессии встречается чаще, чем при униполярном расстройстве. При биполярном расстройстве эпизоды депрессии короче (от 3 до 6 месяцев), возраст начала моложе, приступ эпизодов более резок, а циклы (время от начала одного эпизода до следующего) короче, чем при униполярном расстройстве. Цикличность особенно усиливается при быстро повторяющихся формах биполярного расстройства (обычно определяемого как  $\geq 4$  эпизода в год). Кроме того, депрессивные эпизоды при биполярном расстройстве являются сложным для лечения компонентом BPD. Например, психиатры указывают, что около 25% пациентов при всех биполярных расстройствах рефрактерны во время маниакального эпизода, в то время как около 70% рефрактерны во время депрессивного эпизода.

Соответственно, в различных вариантах осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой одно или несколько из биполярной депрессии, больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I, большого депрессивного расстройства (MDD), персистирующего депрессивного расстройства (дистимия), предменструального дисфорического

расстройства (PMDD), большого депрессивного расстройства со смешанными признаками (MDD-MF), депрессивного расстройства из-за другого заболевания, другого уточненного депрессивного расстройства, неуточненного депрессивного расстройства или терапевтически резистентной депрессии (TRD), и MDD со спецификаторами тревожного дистресса, со смешанными признаками, с меланхолическими признаками, с нетипичными признаками, с конгруэнтными настроению психотическими признаками, с неконгруэнтными настроению психотическими признаками, с кататонией, при родах и/или с сезонным характером, и сезонного аффективного расстройства.

Должно быть понятно, что TRD является термином, используемым в клинической психиатрии для описания случаев большого депрессивного расстройства (MDD), которые не отвечают адекватным образом на соответствующие курсы адекватной дозы и длительности введения по меньшей мере двух антидепрессантов.

В различных вариантах осуществления депрессивное расстройство связано с острым суицидальным поведением или суицидальными идеями. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США приняло предупреждение “черный ящик”, указывающее, что антидепрессанты могут повышать риск суицидального мышления и поведения у некоторых детей, подростков и молодых людей (до 24 лет) с депрессивным расстройством, таким как MDD. В различных вариантах осуществления считается, что композиции и способы по настоящему изобретению не увеличивают риск суицидального мышления и/или поведения у детей, подростков и/или молодых людей с депрессивным расстройством, например с MDD. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения представлены лекарственные средства и представлены способы лечения одного или нескольких симптомов депрессивного расстройства (например, MDD) у детей, подростков и/или молодых людей без увеличения риска суицидального мышления и/или поведения.

В различных вариантах осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой шизофрению. Шизофрения является заболеванием неизвестного происхождения, которое обычно появляется впервые в раннем взрослом возрасте и характеризуется такими особенностями, как психотические симптомы, постадийное прогрессирование и развитие и/или ухудшение социального поведения и профессиональных способностей. Характерными психотическими симптомами являются расстройства мышления по содержанию (например, рассеянное, фрагментарное, непоследовательное, неправдоподобное или просто бредовое содержание или идеи преследования) и психики (например, потеря ассоциации, утрата воображения, непоследовательность вплоть до невразумительности), а также расстройства восприятия (например, галлюцинации), эмоции (например, поверхностные или неадекватные эмоции), самовосприятия, намерения, побуждения и/или межлических отношений и психомоторные расстройства (например, кататония). Другие симптомы также связаны с этим расстройством. Шизофрения подразделяется на подгруппы: параноидальный тип, характеризующийся бредом и галлюцинациями и отсутствием расстройства мышления,

неорганизованного поведения и аффективной тупости; дезорганизованный тип, также называемый “гебефренической шизофренией”, при котором расстройство мышления и уплощенный аффект присутствуют вместе; кататонический тип, при котором очевидны выраженные психомоторные нарушения, и симптомы могут включать кататонический ступор и восковую гибкость; и недифференцированный тип, при котором присутствуют психотические симптомы, но не соответствует критериям для параноидальных, дезорганизованных или кататонических типов. Симптомы шизофрении обычно проявляются в трех широких категориях: позитивные, негативные и когнитивные симптомы. Позитивные симптомы представляют собой “избыток” нормальных переживаний, такой как галлюцинации и бред. Негативные симптомы представляют собой симптомы, когда пациент страдает от отсутствия нормальных переживаний, например, ангедония и отсутствие социального взаимодействия. Когнитивные симптомы связаны с когнитивными нарушениями у шизофреников, такими как отсутствие постоянного внимания и дефицит в принятии решений.

Соответственно, в различных вариантах осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой одно или несколько из шизотипического (личностного) расстройства, бредового расстройства, кратковременного психотического расстройства, шизофрениформного расстройства, шизофрении, шизоаффективного расстройства, психотического расстройства, вызванного психоактивным/ лекарственным веществом, психотического расстройства, вызванного другим заболеванием, другим уточненным шизофреническим спектром и другим психотическим расстройством, неуточненным шизофреническим спектром и другим психотическим расстройством.

Должно быть понятно, что шизоаффективное расстройство включает состояние, которое включает аспекты как шизофрении, так и расстройства настроения, такого как, например, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, большие депрессивные эпизоды, связанные с биполярным расстройством, и т.д.

В различных вариантах осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой тревожное расстройство. Тревожные расстройства характеризуются страхом, беспокойством и волнением, обычно генерализованными и не сфокусированными как чрезмерная реакция на ситуацию. Тревожные расстройства различаются по ситуациям или типам объектов, которые вызывают страх, беспокойство или избегающее поведение и связанное с ними когнитивное мышление. Тревога отличается от страха тем, что тревога является эмоциональной реакцией на предполагаемую угрозу в будущем, в то время как страх связан с предполагаемой или реальной непосредственной угрозой. Они также различаются по содержанию связанных мыслей или убеждений. Примеры тревожных расстройств включают тревожное расстройство разделения, избирательный мутизм, специфическую фобию, социальное тревожное расстройство (социальная фобия), паническое расстройство, спецификатор панической атаки, агорафобию, генерализованное тревожное

расстройство, тревожное расстройство, вызванное психоактивными/лекарственными веществами, тревожное расстройство, вызванное другим медицинским состоянием, тревожное расстройство, вызванное болезнью, социально(прагматическое)-коммуникативное расстройство, другое уточненное тревожное расстройство и неуточненное тревожное расстройство; связанные со стрессом расстройства, включая реактивное расстройство привязанностей, расторможенное расстройство социальной активности, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), острое стрессовое расстройство и расстройства адаптации.

В различных вариантах осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой расстройство сна, включающее те расстройства сна, которые вызываются психическими состояниями, включая, но не ограничиваясь этим, бессонницу, нарушенный сон, нарушение суточного ритма организма, гиперсомнию, катаплексию, связанное со сном расстройство (например, апноэ во сне, бессонница, нарколепсия, катаплексия), обструктивное апноэ во сне, расстройство быстрого сна, синдром беспокойных ног, периодические движения конечностей, расстройства циркадного ритма сна, задержку фазы сна, лунатизм, ночные страхи, ночное недержание мочи, быстрые движения глаз во сне, расстройство сна, связанное со сменной работой, чрезмерную сонливость в дневное время, синдром не-24-часового цикла сна и бодрствования, сонный паралич и нарколепсию.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения представлены лекарственные средства и представлены способы подавления быстрого движения глаз (REM) как во время сна, так и в дневное время.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения представлены лекарственные средства и представлены способы супрессии или устранения патологического или избыточного REM ночью или в дневное время.

В различных вариантах осуществления неврологическое и/или психическое заболевание или расстройства представляют собой обсессивно-компульсивное расстройство и связанные с ним расстройства (например, телесное дисморфическое расстройство, патологическое накопительство, трихотилломанию и расстройство эксфолиации).

В различных вариантах осуществления неврологические и/или психические заболевания или расстройства представляют собой расстройства социального поведения, расстройства импульсного контроля и кондуктивные расстройства, включая оппозиционное вызывающее расстройство, прерывистое взрывное расстройство, кондуктивное расстройство, антисоциальное расстройство личности, пироманию, клептоманию, другое уточненное расстройство социального поведения, расстройство импульсного контроля и кондуктивное расстройство, неуточненное расстройство социального поведения, расстройство импульсного контроля и кондуктивное расстройство.

В различных вариантах осуществления композиции, лекарственные формы,

способы и лекарственные средства по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с другими терапиями. Подходящие терапии включают, но не ограничиваются этим, психотерапию, когнитивно-поведенческую терапию, электросудорожную терапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, стимуляцию блуждающего нерва и глубокую стимуляцию мозга.

В различных аспектах настоящее изобретение обеспечивает лекарственные формы и композиции, включающие неравные смеси энантиомеров амисульприда (или фармацевтически приемлемой соли одного или более из энантиомеров) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адьювантов или наполнителей.

Должно быть понятно, что в различных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, включая, но не ограничивается этим, одно или несколько связующих, наполнителей, буферов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих веществ, смазывающих веществ, разбавителей, повышающих или уменьшающих вязкость агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, агентов, делающих композицию непрозрачной, глидантов, технологических добавок, красителей, подсластителей, маскирующих вкус веществ, отдушек, ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок для обеспечения эстетичной лекарственной формы или облегчения изготовления лекарственного средства или фармацевтического продукта, включающего композицию по настоящему изобретению. Примеры носителей и эксципиентов хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005.

В различных вариантах осуществления композиции сформулированы с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами в соответствии с известной и установленной практикой. Таким образом, в различных вариантах осуществления композицию формулируют, например, в виде жидкости, порошка, гранул, эликсира, раствора для инъекций или суспензии. Композиции для перорального применения являются предпочтительными и могут быть представлены, например, в виде таблеток, каплет или капсул, где фармакологически активные ингредиенты смешаны с инертным твердым разбавителем. Таблетки могут также включать гранулирующие и дезинтегрирующие агенты и могут быть с покрытием или без покрытия. Композиции для местного применения могут быть представлены, например, в виде растворов для местного применения, лосьонов, кремов, мазей, гелей, пен, пластырей, порошков, твердых веществ, губок, лент, паров, паст или настоек.

В различных вариантах осуществления настоящее изобретение включает

композиции, включающие неравные смеси энантиомеров амисульприда (или фармацевтически приемлемой соли одного или нескольких энантиомеров) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адьювантов или наполнителей, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 25 до около 1000 мг, в различных вариантах от около 50 до около 750 мг, в различных вариантах от около 50 до около 300 мг и в различных вариантах предпочтительно от около 100 до около 300 мг. В различных вариантах осуществления такие композиции включают соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, которое находится в диапазоне от около 80:20 до около 90:10 в расчете на массу свободного основания; и предпочтительно в различных вариантах осуществления отношение составляет около 85:15 в расчете на массу свободного основания.

В различных вариантах осуществления композиции, включающие неравные смеси энантиомеров амисульприда, сформулированы в виде твердой пероральной лекарственной формы. Следует понимать, что общее количество композиции, включающей неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно должно обеспечиваться в одной стандартной лекарственной форме, например одной таблетке, капсуле и т.д. В различных вариантах осуществления предпочтительно, чтобы композиции были представлены в стандартных лекарственных формах, чтобы, например, введение двух стандартных лекарственных форм приводило к введению желаемого объединенного количества (R)-амисульприда и (S)-амисульприда.

Например, в различных вариантах осуществления представлены стандартные лекарственные формы, включающие общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда около 100 мг (100-мг таблетка/капсула), включающие около 85 мг (R)-амисульприда и около 15 мг (S)-амисульприда. Соответственно, введение трех таких 100-мг таблеток/капсул приведет к введению общего объединенного количества (R)-амисульприда и (S)-амисульприда около 300 мг; в то время как введение четырех таких 100-мг таблеток/капсул приведет к введению общего объединенного количества (R)-амисульприда и (S)-амисульприда около 400 мг.

Например, в различных вариантах осуществления представлены стандартные лекарственные формы, включающие общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда около 200 мг (200-мг таблетка/капсула), включающие около 170 мг (R)-амисульприда и около 30 мг (S)-амисульприда. Соответственно, введение двух таких 200-мг таблеток/капсул приведет к введению общего объединенного количества (R)-амисульприда и (S)-амисульприда около 400 мг; в то время как введение трех таких 200-мг таблеток/капсул приведет к введению общего комбинированного количества (R)-амисульприда и (S)-амисульприда около 600 мг.

В различных вариантах осуществления, включающих пероральную лекарственную форму, лекарственная форма представляет собой жидкую суспензию или раствор. Например, в различных вариантах осуществления пероральная лекарственная форма

включает неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, растворенных или суспендированных в жидкости с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. В различных вариантах осуществления жидкая лекарственная форма включает общее объединенное количество активных ингредиентов ((R)-амисульприда и (S)-амисульприда), суспендированное или растворенное в 20 мл раствора с цитратным буфером.

В различных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает жидкие пероральные лекарственные формы, включающие раствор, по существу, соответствующий раствору, указанному в Таблице 1, где в Таблице 1 колонка "API мг на мл (R:S 85:15)" указывает общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда (где соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет 85:15 по массе) на мл водного раствора, колока "pH" указывает буферный pH диапазон, и проценты являются массовыми процентами.

ТАБЛИЦА 1

API на мл (R:S 85:15)	pH	Подсластитель (подсластители)	Буфер (буферы)	Консервант (консерванты)
100 мг	3-5	50% глицерина 0,5% сукралозы	10мМ лимонной кислоты	0,2% бензоата натрия
33,3 мг	3-5	16,7% глицерина 0,167% сукралозы	10мМ лимонной кислоты	0,2% бензоата натрия
10 мг	3-5	5% глицерина 0,05% сукралозы	10мМ лимонной кислоты	0,2% бензоата натрия

В различных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, представлены в виде капсул, облаток или таблеток, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активных фармацевтических ингредиентов ((R)-амисульприда и (S)-амисульприда и их фармацевтически приемлемых солей) в форме порошка, гранул или в той и другой форме и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В различных вариантах осуществления твердые пероральные лекарственные формы по настоящему изобретению имеют форму таблетки, включающей ядро, имеющее: (а) общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, составляющее от около 20% до около 40% от общей массы, при этом в таблетке соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет около 85:15 в расчете на массу свободного основания, (b) между около 30% и около 55% наполнителя (например, одного или нескольких из маннита, моногидрата лактозы) и (c) между около 15% и около 30%

разрыхлителя (например, прежелатинизированного крахмала, натрий кроскармелозы). В различных вариантах осуществления ядро дополнительно включает: (i) между около 1% и около 5% связующего (например, поливинилового спирта, включая, но не ограничиваясь этим, частично гидролизованные поливиниловые спирты); и (ii) между около 0,75% и около 3% смазывающего вещества (например, стеарата магния).

В различных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердые пероральные лекарственные формы, включающие таблетку, имеющую ядро, по существу соответствующее тому, которое показано в Таблице 2. В различных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердые пероральные лекарственные формы, включающие таблетку, имеющую ядро, по существу соответствующее тому, которое показано в Таблице 2, и покрытие, по существу соответствующее тому, которое показано в Таблице 3, где в Таблицах 2 и 3 аббревиатура q.s. означает quantum sufficiat (сколько будет необходимо), и при этом должно быть понятно, что очищенная вода удалялась и должна удаляться в процессе обработки.

ТАБЛИЦА 2

## Композиция ядра

Компонент ядра	Функция	100-мг таблетка		200-мг таблетка	
		мг/таб.	% масс./масс.	мг/таб.	% масс./масс.
(R)-амисульприд	Лекарственное вещество	85	17,0	170	34,0
(S)-амисульприд	Лекарственное вещество	15	3,0	30	6,0
D-маннит	Наполнитель	267,5	53,5	167,5	33,5
Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	100	20,0	100	20,0
Поливиниловый спирт	Связующее	10	2,0	10	2,0
Кроскармелоза натрия	Разрыхлитель	15	3,0	15	3,0
Стеарат магния	Смазывающее вещество	7,5	1,5	7,5	1,5
Очищенная вода	Растворитель для гранулирования	q.s.	-	q.s.	-
Итого (ядро)		500	100	500	100

ТАБЛИЦА 3

## Композиция пленочного покрытия

Компонент пленочного покрытия	Функция	Количество (мг/таб.)
Гидроксипропилметилцеллюлоза	Покрывающий агент	3,78
Макрогол 400	Покрывающий агент	0,38
Диоксид титана	Покрывающий агент	1,89
Тальк	Покрывающий агент	1,36
Оксид железа (III) желтый	Краситель	0,11
Оксид железа (III) красный	Краситель	0,05
Карнаубский воск	Полирующий агент	0,01
Очищенная вода	Растворитель для покрытия	q.s.
Итого (пленка)		7,58

В различных вариантах осуществления представлена таблетка, имеющая ядро по существу в соответствии с Таблицей 2, и покрытие по существу в соответствии с Таблицей 3. В различных предпочтительных вариантах осуществления все эксципиенты удовлетворяют требованиям соответствующей Фармакопеи США (USP), Фармакопеи Японии (JP), стандартам Фармакопеи Японии для фармацевтических эксципиентов (JPE), Европейской фармакопеи (Ph. Eur.) и/или национального формуляра (NF).

В различных вариантах осуществления активные фармацевтические ингредиенты ((R)-амисульприд и (S)-амисульприд и их фармацевтически приемлемые соли) представлены в виде сухого порошка, смешанного с фармацевтически приемлемыми эксципиентами. В различных вариантах осуществления активные фармацевтические ингредиенты ((R)-амисульприд и (S)-амисульприд и их фармацевтически приемлемые соли) имеют форму гранул. В различных вариантах осуществления один или оба активных фармацевтических ингредиента (R)-амисульприд и (S)-амисульприд являются кристаллическими соединениями, соответственно, **Формы А** и **Формы А'**.

В различных вариантах осуществления гранулированных активных фармацевтических ингредиентов гранулы находятся в капсуле вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. В различных вариантах осуществления представлены капсулы, включающие гранулированные активные фармацевтические ингредиенты вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами в количествах и пропорциях по существу в соответствии с показанными в Таблице 2. В различных вариантах осуществления гранулированных активных фармацевтических ингредиентов гранулы имеют покрытие по существу в соответствии с покрытиями Таблицы 3.

В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции и пероральные лекарственные формы представляют собой фармацевтические композиции с немедленным высвобождением. В различных вариантах осуществления

фармацевтические композиции с немедленным высвобождением формулируют (например, в соответствии с количествами активного ингредиента) для введения один раз, два раза, три раза или четыре раза в день. В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей в композиции находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе. В различных вариантах осуществления массовое соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет около: 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10. Предпочтительно в различных вариантах осуществления соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет 85:15 по массе. В различных вариантах осуществления общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в фармацевтической композиции с немедленным высвобождением составляет около 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг или 1000 мг. В различных вариантах осуществления введенное, или вводимое во время цикла лечения, общее объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 50-1000 мг. В различных вариантах осуществления введенное, или вводимое во время цикла лечения, общее объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 200-750 мг.

В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения составляет около 85:15 по массе, цикл лечения является ежедневным, и общее количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 200 мг на цикл лечения. В различных вариантах осуществления соотношение энантиомеров (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения составляет около 85:15 по массе, цикл лечения является ежедневным, и общее количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 400 мг на цикл лечения.

В различных вариантах осуществления общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, введенное субъекту, или вводимое субъекту во время цикла лечения, является достаточным для обеспечения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося, например, одним или более из следующего: (a) уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут; (b) латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 15 минут, или (c) уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%. В различных вариантах осуществления композиции с немедленным высвобождением общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда является достаточным, чтобы вызвать уменьшение времени сна с быстрым движением глаз (REM) на величину между около 15 минут и около 60 минут.

В различных вариантах осуществления фармацевтической композиции с немедленным высвобождением по настоящему изобретению фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением дополнительно содержит систему-носитель, которая включает один или несколько эксципиентов, включая, но не ограничиваясь этим, связующее, наполнитель, буфер, стабилизатор, поверхностно-активное вещество, разрыхлитель, смачивающее вещество, смазывающее вещество, разбавитель, повышающий или уменьшающий вязкость агент, эмульгатор, суспендирующий агент, консервант, антиоксидант, агент, делающий композицию непрозрачной, глидант, технологическую добавку, краситель, подсластитель, маскирующее вкус вещество, отдушку или ароматизатор. Специалисты в данной области могут определить количество любых таких эксципиентов, чтобы максимизировать доставку (R)-амисульприда, (S)-амисульприда или обоих к целевому участку.

В различных вариантах осуществления пероральные лекарственные формы по настоящему изобретению используют отдельный полиморф (R)-(+)-амисульприда, (S)-(-)-амисульприда, указанный как форма А для кристаллической формы свободного основания (R)-амисульприда и форма А' для кристаллической формы свободного основания (S)-амисульприда, и более подробно описанный ниже. В различных вариантах осуществления энантиомерный амисульприд представлен как имеющий одну или несколько из высокой полиморфной чистоты, хиральной чистоты и химической чистоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 85 мг и около 600 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 15 мг и около 100 мг, в расчете на массу свободного основания;

при энантиомерном соотношении (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда между около 65:35 и около 88:12 в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 75:25 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 80:20 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 85:15 в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 170 мг и около 340 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 30 мг и около 60 мг, в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 170 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 30 мг, в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 340 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 60 мг, в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг или 700 мг в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли находится между около 200 мг и около 600 мг в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли находится между около 200 мг и около 400 мг в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 200 мг в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 400 мг в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей является эффективным для обеспечения у субъекта после введения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей является эффективным для обеспечения у субъекта после введения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%.

В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей является эффективным для обеспечения у субъекта после введения подавления времени

сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину больше чем около 10 минут. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей является эффективным для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину между около 15 минут и около 45 минут. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей является эффективным для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину между около 15 минут и около 30 минут. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей является эффективным для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося латентным периодом до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей является эффективным для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося латентным периодом до наступления REM сна на величину больше чем около 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей эффективно для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей эффективно для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 6,5%.

В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей эффективно для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM) на величину между около 15 минут и около 45 минут.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, включающая неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и где количество (R)-(+)-

амисульприда и (S)-(-)-амисульприда в композиции является эффективным для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется одним или более из следующего:

уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут,

уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

В некоторых вариантах осуществления занятость допаминовых D2 рецепторов составляет от около 30% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления уменьшение REM сна составляет от около 15 минут до около 45 минут. В некоторых вариантах осуществления латентный период до наступления REM сна продлевается на величину больше чем около 30 минут. В некоторых вариантах осуществления общее время REM сна относительно общего времени сна уменьшается на величину, больше чем около 6,5%. В некоторых вариантах осуществления соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 85:15 в расчете на массу свободного основания. В некоторых вариантах осуществления объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 100 мг до около 700 мг в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, включающая неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, в количествах, эффективных для обеспечения у субъекта после введения:

ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6.

В некоторых вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 3 до около 5. В некоторых вариантах осуществления отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления константа ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 11 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора находится в пределах от около 40 нМ до около 85 нМ. В некоторых вариантах осуществления константа ингибирования допаминового D2 рецептора

составляет около 17 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора составляет около 66 нМ.

В некоторых вариантах осуществления композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме, включающей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет от около 20% до около 40% от общей массы фармацевтической композиции; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов включают:

наполнитель, составляющий от около 30% до около 55% от общей массы фармацевтической композиции; и

разрыхлитель, составляющий от около 15% до около 30% от общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлен жидкая фармацевтическая композиция, включающая:

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов; и

водный раствор, включающий неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, с объединенным количеством от около 5 мг/мл до около 200 мг/мл, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 65:35 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, представленной в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления, психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD). В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF). В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD). В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении. В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство. В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство. В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию. В некоторых вариантах осуществления способ лечения лечит два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

В некоторых вариантах осуществления композицию, представленную в настоящей заявке, вводят один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлен способ ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли.

В различных вариантах осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения биполярного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, включающей: количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 85 мг и около 600 мг, в расчете на массу свободного основания; и количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 15 мг и около 100 мг, в расчете на массу свободного основания; где энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду в композиции больше чем 50:50, в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения биполярного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, включающей:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 85 мг и около 600 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 15 мг и около 100 мг, в расчете на массу свободного основания;

где энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда в композиции составляет от около 65:35 до около 88:12, в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления биполярное расстройство представляет собой биполярную депрессию.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения биполярной депрессии, включающий введение один раз в день субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, включающей:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 170 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 30 мг, в расчете на массу свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения биполярной депрессии, включающий введение один раз в день субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, включающей:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 340 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 60 мг, в расчете на массу свободного основания.

Настоящее раскрытие также представляет следующие варианты осуществления:

Вариант осуществления 1. Фармацевтическая композиция, включающая неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, где указанная неравная смесь является эффективной для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется одним или более из следующего:

уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или

уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

Вариант осуществления 2. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где занятость допаминовых D2 рецепторов составляет от около 30% до около 50%.

Вариант осуществления 3. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где уменьшение REM сна составляет от около 15 минут и около 45 минут.

Вариант осуществления 4. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где латентный период до наступления REM сна продлевается на величину, больше чем около 30 минут.

Вариант осуществления 5. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где общее время REM сна относительно общего времени сна уменьшается на величину, больше чем около 6,5%.

Вариант осуществления 6. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе.

Вариант осуществления 7. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 6, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 85:15 по массе.

Вариант осуществления 8. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 9. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 50 мг до около 1000 мг.

Вариант осуществления 10. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 11. Фармацевтическая композиция варианта

осуществления 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг.

Вариант осуществления 12. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг.

Вариант осуществления 13. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг.

Вариант осуществления 14. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Вариант осуществления 15. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1, где композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме, включающей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Вариант осуществления 16. Фармацевтическая композиция, включающая неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, в количествах, эффективных для обеспечения у субъекта после введения:

ингибирования активности D2 дофамина и активности 5-HT7 серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6.

Вариант осуществления 17. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 3 до около 5.

Вариант осуществления 18. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 17, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора составляет около 4.

Вариант осуществления 19. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где константа ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 11 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора находится в пределах от около 40 нМ до около 85 нМ.

Вариант осуществления 20. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 19, где константа ингибирования допаминового D2 рецептора составляет от около 17 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора составляет от около 66 нМ.

Вариант осуществления 21. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе.

Вариант осуществления 22. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 21, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 85:15 по массе.

Вариант осуществления 23. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 24. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 50 мг до около 1000 мг.

Вариант осуществления 25. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 26. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг.

Вариант осуществления 27. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг.

Вариант осуществления 28. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг.

Вариант осуществления 29. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Вариант осуществления 30. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где неравная смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их солей представлена в количествах, эффективных для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM) на величину между около 15 минут и около 45 минут.

Вариант осуществления 31. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 30, где (R)-(+)-амисульприд присутствует в количестве от около 300 мг до около 600 мг, а (S)-(-)-амисульприд присутствует в количестве от около 40 мг до около 105 мг.

Вариант осуществления 32. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 16, где композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме, включающей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Вариант осуществления 33. Фармацевтическая композиция, включающая:

фармацевтически приемлемый эксципиент; и

объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 50 мг и около 1000 мг, при энантиомерном соотношении (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда около 85:15 по массе.

Вариант осуществления 34. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 33, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 35. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 33, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг.

Вариант осуществления 36. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 33, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг.

Вариант осуществления 37. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 33, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг.

Вариант осуществления 38. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 33, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Вариант осуществления 39. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 33, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 40. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 33, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда является эффективным для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов от около 20% и около 60%; и

подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется одним или более из следующего:

уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут,

латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или

уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

Вариант осуществления 41. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 40, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда является эффективным для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%; и

подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM) на величину между

около 15 минут и около 45 минут.

Вариант осуществления 42. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 33, где композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме, включающей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Вариант осуществления 43. Фармацевтическая композиция, включающая: фармацевтически приемлемый эксципиент; и

неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда представляет собой количество, эффективное для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и

подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину больше чем около 10 минут.

Вариант осуществления 44. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе.

Вариант осуществления 45. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 85:15 по массе.

Вариант осуществления 46. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где занятость допаминовых D2 рецепторов составляет от около 30% до около 50%.

Вариант осуществления 47. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где уменьшение REM сна составляет от около 15 минут до около 45 минут.

Вариант осуществления 48. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 49. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 50. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг.

Вариант осуществления 51. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг.

Вариант осуществления 52. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг.

Вариант осуществления 53. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 43, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Вариант осуществления 54. Способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, включающей неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, где указанную неравную смесь вводят в терапевтически эффективном количестве, чтобы обеспечить у субъекта после введения:

занятость допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавление времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется одним или более из следующего:

уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или

уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

Вариант осуществления 55. Способ варианта осуществления 54, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 56. Способ варианта осуществления 55 где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

Вариант осуществления 57. Способ варианта осуществления 54 где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF).

Вариант осуществления 58. Способ варианта осуществления 54 где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

Вариант осуществления 59. Способ варианта осуществления 54 где психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

Вариант осуществления 60. Способ варианта осуществления 54, где психическое расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство.

Вариант осуществления 61. Способ варианта осуществления 54 где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 62. Способ варианта осуществления 54, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

Вариант осуществления 63. Способ варианта осуществления 54, где способ лечения лечит два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически

резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

Вариант осуществления 64. Способ варианта осуществления 54, где занятость допаминовых D2 рецепторов составляет от около 30% до около 50%.

Вариант осуществления 65. Способ варианта осуществления 54, где уменьшение REM сна составляет от около 15 минут до около 45 минут.

Вариант осуществления 66. Способ варианта осуществления 54, где уменьшение REM сна составляет от около 15 минут до около 30 минут.

Вариант осуществления 67. Способ варианта осуществления 54, где общее время REM сна относительно общего времени сна уменьшается на величину, больше чем около 6,5%.

Вариант осуществления 68. Способ варианта осуществления 54, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе.

Вариант осуществления 69. Способ варианта осуществления 68, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 85:15 по массе.

Вариант осуществления 70. Способ варианта осуществления 54, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 71. Способ варианта осуществления 54, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 50 мг до около 1000 мг.

Вариант осуществления 72. Способ варианта осуществления 54, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 73. Способ варианта осуществления 54, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг.

Вариант осуществления 74. Способ варианта осуществления 54, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг.

Вариант осуществления 75. Способ варианта осуществления 54, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг.

Вариант осуществления 76. Способ варианта осуществления 54, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Вариант осуществления 77. Способ варианта осуществления 54, где композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме, включающей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Вариант осуществления 78. Способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, в терапевтически эффективных количествах для

обеспечения у субъекта после введения:

ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6.

Вариант осуществления 79. Способ варианта осуществления 78, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 80. Способ варианта осуществления 79, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

Вариант осуществления 81. Способ варианта осуществления 78, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF).

Вариант осуществления 82. Способ варианта осуществления 78, где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

Вариант осуществления 83. Способ варианта осуществления 78, где психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

Вариант осуществления 84. Способ варианта осуществления 78, где психическое расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство.

Вариант осуществления 85. Способ варианта осуществления 78, где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 86. Способ варианта осуществления 78, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

Вариант осуществления 87. Способ варианта осуществления 78, где способ лечения лечит два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

Вариант осуществления 88. Способ варианта осуществления 78, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора составляет около 4.

Вариант осуществления 89. Способ варианта осуществления 78, где константа ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 11 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора находится в пределах от около 40 нМ до около 60 нМ.

Вариант осуществления 90. Способ варианта осуществления 89, где константа ингибирования допаминового D2 рецептора составляет от около 17 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора составляет от около 66 нМ.

Вариант осуществления 91. Способ варианта осуществления 78, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе.

Вариант осуществления 92. Способ варианта осуществления 78, где соотношение

(R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 85:15 по массе.

Вариант осуществления 93. Способ варианта осуществления 78, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 94. Способ варианта осуществления 78, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 50 мг до около 1000 мг.

Вариант осуществления 95. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 78, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 96. Способ варианта осуществления 78, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг.

Вариант осуществления 97. Способ варианта осуществления 78, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг.

Вариант осуществления 98. Способ варианта осуществления 78, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг.

Вариант осуществления 99. Способ варианта осуществления 78, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Вариант осуществления 100. Способ варианта осуществления 78, где неравная смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их солей представлена в количествах, эффективных для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM) на величину между около 15 минут и около 45 минут.

Вариант осуществления 101. Способ варианта осуществления 100, где (R)-(+)-амисульприд присутствует в количестве от около 300 мг до около 600 мг, а (S)-(-)-амисульприд присутствует в количестве от около 40 мг до около 100 мг.

Вариант осуществления 102. Способ варианта осуществления 78, где композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме, включающей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Вариант осуществления 103. Способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, включающей:

фармацевтически приемлемый эксципиент; и объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, между около 400 мг и около 700 мг, при энантиомерном соотношении (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда около 85:15 по массе.

Вариант осуществления 104. Способ варианта осуществления 103, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 105. Способ варианта осуществления 104, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

Вариант осуществления 106. Способ варианта осуществления 103, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF).

Вариант осуществления 107. Способ варианта осуществления 103, где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

Вариант осуществления 108. Способ варианта осуществления 103, где психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

Вариант осуществления 109. Способ варианта осуществления 103, где психическое расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство.

Вариант осуществления 110. Способ варианта осуществления 103, где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 111. Способ варианта осуществления 103, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

Вариант осуществления 112. Способ варианта осуществления 103, где способ лечения лечит два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

Вариант осуществления 113. Способ варианта осуществления 101, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 50 мг до около 1000 мг.

Вариант осуществления 114. Способ варианта осуществления 103, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 115. Способ варианта осуществления 103, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг.

Вариант осуществления 116. Способ варианта осуществления 103, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг.

Вариант осуществления 117. Способ варианта осуществления 103, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг.

Вариант осуществления 118. Способ варианта осуществления 103, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Вариант осуществления 119. Способ варианта осуществления 103, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд

кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 120. Способ варианта осуществления 103, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда является эффективным для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов от около 20% и около 60%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется одним или более из следующего:

уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или

уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

Вариант осуществления 121. Способ варианта осуществления 120, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда является эффективным для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM) на величину между около 15 минут и около 45 минут.

Вариант осуществления 122. Способ варианта осуществления 103, где композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме, включающей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Вариант осуществления 123. Способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, включающей:

фармацевтически приемлемый эксципиент; и неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда представляет собой количество, эффективное для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину больше чем около 10 минут.

Вариант осуществления 124. Способ варианта осуществления 123, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 125. Способ варианта осуществления 124, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

Вариант осуществления 126. Способ варианта осуществления 123, где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

Вариант осуществления 127. Способ варианта осуществления 123, где психическое

расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

Вариант осуществления 128. Способ варианта осуществления 123, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF).

Вариант осуществления 129. Способ варианта осуществления 123, где психическое расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство.

Вариант осуществления 130. Способ варианта осуществления 123, где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 131. Способ варианта осуществления 123, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

Вариант осуществления 132. Способ варианта осуществления 123, где способ лечения лечит два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

Вариант осуществления 133. Способ варианта осуществления 123, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе.

Вариант осуществления 134. Способ варианта осуществления 123, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 85:15 по массе.

Вариант осуществления 135. Способ варианта осуществления 123, где занятость допаминовых D2 рецепторов составляет от около 30% до около 50%.

Вариант осуществления 136. Способ варианта осуществления 123, где уменьшение REM сна составляет от около 15 минут до около 45 минут.

Вариант осуществления 137. Способ варианта осуществления 123, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 138. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 123, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 139. Способ варианта осуществления 123, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг.

Вариант осуществления 140. Способ варианта осуществления 123, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг.

Вариант осуществления 141. Способ варианта осуществления 123, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг.

Вариант осуществления 142. Способ варианта осуществления 123, где

объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Вариант осуществления 143. Способ варианта осуществления 123, где композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме.

Вариант осуществления 144. Способ ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 145. Способ варианта осуществления 144, где субъект представляет собой млекопитающее.

Вариант осуществления 146. Способ варианта осуществления 145, где субъектом является человек.

Вариант осуществления 147. Способ варианта осуществления 146, где ингибирование активности D2 допамина и ингибирование активности 5-HT7 серотонина включает:

занятость допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавление времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется одним или более из следующего:

уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или

уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

Вариант осуществления 148. Способ варианта осуществления 146, где ингибирование имеет место у субъекта, страдающего одним или несколькими психическими расстройствами.

Вариант осуществления 149. Способ варианта осуществления 148, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 150. Способ варианта осуществления 149, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

Вариант осуществления 151. Способ варианта осуществления 148, где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

Вариант осуществления 152. Способ варианта осуществления 148, где психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

Вариант осуществления 153. Способ варианта осуществления 148, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF).

Вариант осуществления 154. Способ варианта осуществления 148, где психическое расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство.

Вариант осуществления 155. Способ варианта осуществления 148, где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 156. Способ варианта осуществления 148, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

Вариант осуществления 157. Способ варианта осуществления 148, где психические расстройства включают два или более из шизофрении, негативные симптомы шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

Вариант осуществления 158. Способ варианта осуществления 147 или 148, где эффективное количество неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой терапевтически эффективное количество.

Вариант осуществления 159. Способ варианта осуществления 158, где неравная смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда включает: неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда.

Вариант осуществления 160. Способ варианта осуществления 159, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 161. Способ варианта осуществления 159 или варианта осуществления 160, где энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 85:15 по массе.

Вариант осуществления 162. Способ лечения психического расстройства у субъекта-человека, включающий введение, на цикл лечения, количества (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и количества (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в объединенном количестве между около 100 мг и около 1000 мг на цикл лечения, субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения.

Вариант осуществления 163. Способ варианта осуществления 162, где цикл лечения является ежедневным.

Вариант осуществления 164. Способ варианта осуществления 163, где количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в день.

Вариант осуществления 165. Способ варианта осуществления 163, где количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и количества (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли вводят примерно раз в двенадцать часов.

Вариант осуществления 166. Способ варианта осуществления 162, где цикл лечения представляет собой через два дня на третий.

Вариант осуществления 167. Способ варианта осуществления 162, где (R)-(+)-амисульприд или его фармацевтически приемлемую соль и (S)-(-)-амисульприд или его фармацевтически приемлемую соль вводят отдельно во время цикла лечения.

Вариант осуществления 168. Способ варианта осуществления 162, где энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда во время цикла лечения составляет от около 85:15 по массе.

Вариант осуществления 169. Способ варианта осуществления 162, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 170. Способ варианта осуществления 169, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

Вариант осуществления 171. Способ варианта осуществления 162, где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

Вариант осуществления 172. Способ варианта осуществления 162, где психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

Вариант осуществления 173. Способ варианта осуществления 162, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF).

Вариант осуществления 174. Способ варианта осуществления 162, где психическое расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство.

Вариант осуществления 175. Способ варианта осуществления 162, где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 176. Способ варианта осуществления 162, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

Вариант осуществления 177. Способ варианта осуществления 162, где психическое расстройство включает два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

Вариант осуществления 178. Фармацевтическая композиция, включающая:  
один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов; и  
неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в объединенном количестве между около 50 мг и около 1000 мг, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе.

Вариант осуществления 179. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 178, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 85:15 по массе.

Вариант осуществления 180. Фармацевтическая композиция варианта

осуществления 178, где

общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет от около 20% до около 40% от общей массы фармацевтической композиции; и

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов включают:

наполнитель, составляющий от около 30% до около 55% от общей массы фармацевтической композиции; и

разрыхлитель, составляющий от около 15% до около 30% от общей массы фармацевтической композиции.

Вариант осуществления 181. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 180, где наполнитель представляет собой D-маннит.

Вариант осуществления 182. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 181, где разрыхлитель представляет собой один или несколько из прежелатинизированного крахмала и натрий кроскармелозы.

Вариант осуществления 183. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 181, дополнительно включающая:

связующее, составляющее от около 1% до около 3% от общей массы фармацевтической композиции; и

смазывающее вещество, составляющее от около 0,75% до около 3% от общей массы фармацевтической композиции.

Вариант осуществления 184. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 178, где фармацевтическая композиция включает ядро, состоящее из композиции варианта осуществления 178, и покрытие, окружающее ядро.

Вариант осуществления 185. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 179, где фармацевтическая композиция включает ядро, состоящее из композиции варианта осуществления 179, и покрытие, окружающее ядро.

Вариант осуществления 186. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 180, где фармацевтическая композиция включает ядро, состоящее из композиции варианта осуществления 180, и покрытие, окружающее ядро.

Вариант осуществления 187. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 184, 185 или 186, где покрытие включает пленочное покрытие, состоящее из одного или нескольких из гидроксипропилметилцеллюлозы и талька.

Вариант осуществления 188. Жидкая фармацевтическая композиция, включающая:

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов; и

водный раствор, включающий неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, с объединенным количеством между около 5 мг/мл и около 200 мг/мл, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе.

Вариант осуществления 189. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 188, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда

составляет 85:15 по массе.

Вариант осуществления 190. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 188, дополнительно включающая буфер; и

подсластитель, составляющий от около 2% до около 60% от общей массы водного раствора.

Вариант осуществления 191. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 190, где подсластитель включает один или несколько из глицерина и сукралозы.

Вариант осуществления 192. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 190, где буфер включает лимонную кислоту.

Вариант осуществления 193. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 192, где буфер включает лимонную кислоту в количестве, достаточном для поддержания рН водного раствора между 3 и 5.

Вариант осуществления 194. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 190, дополнительно включающая консервант.

Вариант осуществления 195. Фармацевтическая композиция, включающая неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, в количествах, эффективных для обеспечения *in vitro*:

ингибирования активности D2 дофамина и активности 5-HT7 серотонина *in vitro* таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6.

Вариант осуществления 196. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 3 до около 5.

Вариант осуществления 197. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 196, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора составляет около 4.

Вариант осуществления 198. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где константа ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 11 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора находится в пределах от около 40 нМ до около 85 нМ.

Вариант осуществления 199. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 198, где константа ингибирования допаминового D2 рецептора составляет от около 17 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора составляет от около 66 нМ.

Вариант осуществления 200. Фармацевтическая композиция варианта

осуществления 195, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 80:20 до около 90:10 по массе.

Вариант осуществления 201. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 200, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 85:15 по массе.

Вариант осуществления 202. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 203. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 50 мг до около 1000 мг.

Вариант осуществления 204. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 200 мг до около 700 мг.

Вариант осуществления 205. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 400 мг.

Вариант осуществления 206. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 500 мг.

Вариант осуществления 207. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 600 мг.

Вариант осуществления 208. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет около 700 мг.

Вариант осуществления 209. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 195, где (R)-(+)-амисульприд присутствует в количестве от около 300 мг до около 600 мг, а (S)-(-)-амисульприд присутствует в количестве от около 40 мг до около 105 мг.

Вариант осуществления 210. Композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-53 или вариантов осуществления 178-209, применяемая для лечения психического расстройства.

Вариант осуществления 211. Композиция варианта осуществления 210, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 212. Композиция варианта осуществления 211, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

Вариант осуществления 213. Композиция варианта осуществления 210, где

психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF).

Вариант осуществления 214. Композиция варианта осуществления 210, где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

Вариант осуществления 215. Композиция варианта осуществления 210, где психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

Вариант осуществления 216. Композиция варианта осуществления 210, где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 217. Композиция варианта осуществления 210, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

Вариант осуществления 218. Композиция варианта осуществления 210, где психическое расстройство представляет собой два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

Вариант осуществления 219. Применение композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-53 или вариантов осуществления 178-209 для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства.

Вариант осуществления 220. Лекарственное средство варианта осуществления 219, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 221. Лекарственное средство варианта осуществления 220, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

Вариант осуществления 222. Лекарственное средство варианта осуществления 219, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF).

Вариант осуществления 223. Лекарственное средство варианта осуществления 219, где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

Вариант осуществления 224. Лекарственное средство варианта осуществления 219, где психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

Вариант осуществления 225. Лекарственное средство варианта осуществления 219, где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 226. Лекарственное средство варианта осуществления 219, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

Вариант осуществления 227. Лекарственное средство варианта осуществления 219, где психическое расстройство представляет собой два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии,

биполярного расстройства и депрессии.

Настоящее раскрытие также представляет следующие варианты осуществления:

Вариант осуществления 1А. Фармацевтическая композиция, включающая:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 85 мг и около 600 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 15 мг и около 100 мг, в расчете на массу свободного основания;

при энантиомерном соотношении (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда между около 65:35 и около 88:12 в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 2А. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1А, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 75:25 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 3А. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 1А или 2А, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 80:20 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 4А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-3А, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 85:15 в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 5А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-4А, включающая:

количество между около 170 мг и около 340 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу свободного основания; и

количество между около 30 мг и около 60 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 6А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-5А, включающая:

количество около 170 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу свободного основания; и

количество около 30 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 7А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-5А, включающая:

количество около 340 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу свободного основания; и

количество около 60 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 8А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-4А, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг или 700 мг

в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 9А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-4А, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли находится между около 200 мг и около 600 мг в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 10А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-4А и 9А, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли находится между около 200 мг и около 400 мг в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 11А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-4А и 8А-10А, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 200 мг в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 12А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-4А и 8А-10А, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 400 мг в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 13А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-12А, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

Вариант осуществления 14А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-13А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%.

Вариант осуществления 15А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-14А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%.

Вариант осуществления 16А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-15А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину больше чем около 10 минут.

Вариант осуществления 17А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов

осуществления 1А-16А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину между около 15 минут и около 45 минут.

Вариант осуществления 18А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-17А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину между около 15 минут и около 30 минут.

Вариант осуществления 19А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-18А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося латентным периодом до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут.

Вариант осуществления 20А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-19А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося латентным периодом до наступления REM сна на величину больше чем около 30 минут.

Вариант осуществления 21А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-20А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

Вариант осуществления 22А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-21А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 6,5%.

Вариант осуществления 23А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-13А, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%; и

подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM) на величину между около 15 минут и около 45 минут.

Вариант осуществления 24А. Фармацевтическая композиция, включающая неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и где количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда в композиции является эффективным для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и

подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется одним или более из следующего:

уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут,

латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или

уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

Вариант осуществления 25А. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 24А, где занятость допаминовых D2 рецепторов составляет от около 30% до около 50%.

Вариант осуществления 26А. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 24А или 25А, где уменьшение REM сна составляет от около 15 минут до около 45 минут.

Вариант осуществления 27А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 24А-26А, где латентный период до наступления REM сна продлевается на величину, больше чем около 30 минут.

Вариант осуществления 28А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 24А-27А, где общее время REM сна относительно общего времени сна уменьшается на величину, больше чем около 6,5%.

Вариант осуществления 29А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 24А-28А, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 85:15 в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 30А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 24А-29А, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 100 мг и около 700 мг в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 31А. Фармацевтическая композиция, включающая неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, в количествах, эффективных для обеспечения у субъекта после введения:

ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у

указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 2 до около 6.

Вариант осуществления 32А. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 31А, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 3 до около 5.

Вариант осуществления 33А. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 31А или 32А, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора к константе ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора составляет около 4.

Вариант осуществления 34А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 31А-33А, где константа ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора находится в пределах от около 11 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора находится в пределах от около 40 нМ до около 85 нМ.

Вариант осуществления 35А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 31А-34А, где константа ингибирования допаминового D<sub>2</sub> рецептора составляет от около 17 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT<sub>7</sub> рецептора составляет от около 66 нМ.

Вариант осуществления 36А. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления 1А-35А, где композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме, включающей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Вариант осуществления 37А. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 36А, где

общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет от около 20% до около 40% от общей массы фармацевтической композиции; и

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов включают:

наполнитель, составляющий от около 30% до около 55% от общей массы фармацевтической композиции; и

разрыхлитель, составляющий от около 15% до около 30% от общей массы фармацевтической композиции.

Вариант осуществления 38А. Жидкая фармацевтическая композиция, включающая: один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов; и

водный раствор, включающий неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, с объединенным количеством между около 5 мг/мл и около 200 мг/мл, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 65:35 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 39А. Способ лечения психического расстройства у

субъекта, включающий введение фармацевтической композиции любого из вариантов осуществления 1А-38А.

Вариант осуществления 40А. Способ варианта осуществления 39А, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 41А. Способ варианта осуществления 39А, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

Вариант осуществления 42А. Способ варианта осуществления 39А, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD-MF).

Вариант осуществления 43А. Способ варианта осуществления 39А, где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

Вариант осуществления 44А. Способ варианта осуществления 39А, где психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

Вариант осуществления 45А. Способ варианта осуществления 39А, где психическое расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство.

Вариант осуществления 46А. Способ варианта осуществления 39А, где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 47А. Способ варианта осуществления 39А, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

Вариант осуществления 48А. Способ варианта осуществления 39А, где способ лечения лечит два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

Вариант осуществления 49А. Способ любого из вариантов осуществления 39А-48А, где композицию вводят один раз в день.

Вариант осуществления 50А. Способ лечения биполярной депрессии, включающий введение один раз в день субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, включающей:

количество около (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли 170 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 30 мг, в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 51А. Способ лечения биполярной депрессии, включающий введение один раз в день субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, включающей:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 340 мг, в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около

60 мг, в расчете на массу свободного основания.

Вариант осуществления 52A. Способ ингибирования активности D2 дофамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли.

В контексте настоящей заявки термин “полиморфная чистота” относится к % масс., который составляет указанная полиморфная форма. Например, когда Форма А кристаллического (R)-амисульприда характеризуется как имеющая больше чем 95% полиморфной чистоты, это означает, что больше чем 95% по массе вещества составляет кристаллический (R)-амисульприд Формы А и меньше чем 5% по массе любого другого полиморфа или аморфной формы (R)-амисульприда.

В контексте настоящей заявки термины “хиральная чистота” и “энантиомерная чистота” используются взаимозаменяемо и относятся к % масс., который составляет указанный энантиомер. Например, когда (R)-амисульприд-содержащее вещество (такое как соединение или кристалл) характеризуется как имеющее хиральную чистоту больше чем 90%, это означает, что больше чем 95% по массе амисульприда в этом веществе представляет собой (R)-амисульприд и меньше чем 5% по массе приходится на любую другую энантиомерную форму амисульприда.

В контексте настоящей заявки термин “химическая чистота” относится к % масс., который составляет указанное химическое соединение, включая указанную полиморфную форму. Например, когда Форма А кристаллического амисульприда характеризуется как имеющая химическую чистоту больше чем 95%, это означает, что больше чем 95% по массе вещества составляет кристаллический амисульприд Формы А и меньше чем 5% по массе составляет другое соединение, включая другие полиморфы.

Например, когда Форма А кристаллического (R)-амисульприда характеризуется как имеющая химическую чистоту больше чем 99% и хиральную чистоту больше чем 97%, это означает, что больше чем 97% по массе вещества составляет энантиомерная форма (R)-амисульприда Формы А и меньше чем 3% по массе составляет любой другой энантиомер амисульприда, и что больше чем 99% по массе вещества составляет амисульприд и меньше чем 1% по массе другие соединения. Например, когда Форма А кристаллического (R)-амисульприда характеризуется как имеющая химическую чистоту больше чем 99%, хиральную чистоту больше чем 97% и полиморфную чистоту больше чем 95%, это означает, что больше чем 95% по массе вещества составляет кристаллический (R)-амисульприд Формы А и меньше чем 5% по массе любой другой полиморф или аморфная форма (R)-амисульприда, больше чем 97% по массе вещества составляет энантиомерная форма (R)-амисульприда и меньше чем 3% по массе любой другой энантиомер амисульприда, и что больше чем 99% по массе вещества составляет амисульприд и меньше чем 1% по массе другие соединения.

Химическая чистота может быть охарактеризована с использованием ряда обычных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь этим,

высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и газовую хроматографию (ГХ). Хиральная чистота (также известная как энантиомерная чистота) может быть охарактеризована с использованием ряда обычных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь этим, хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). Содержание воды может быть охарактеризовано с использованием ряда традиционных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь этим, кулонометрическое титрование.

Например, в различных вариантах осуществления кристаллический (R)-амисульприд Формы А, кристаллический (S)-амисульприд Формы А' или оба представлены в виде активных ингредиентов, которые имеют полиморфную чистоту больше чем около 90%, полиморфную чистоту больше чем около 95%, полиморфную чистоту больше чем около 97%, полиморфную чистоту больше чем около 99%, полиморфную чистоту больше чем около 99,5%, полиморфную чистоту больше чем около 99,7% или полиморфную чистоту больше чем около 99,9%.

Например, в различных вариантах осуществления кристаллический (R)-амисульприд Формы А, кристаллический (S)-амисульприд Формы А' или оба представлены в виде активных ингредиентов, которые имеют химическую чистоту больше чем около 95%, химическую чистоту больше чем около 97%, химическую чистоту больше чем около 99%, химическую чистоту больше чем около 99,5%, химическую чистоту больше чем около 99,7% или химическую чистоту больше чем около 99,9%. В различных вариантах осуществления кристаллический (R)-амисульприд Формы А, кристаллический (S)-амисульприд Формы А' или оба представлены как имеющие меньше чем около 8000 ч/млн остаточных растворителей, меньше чем около 6000 ч/млн остаточных растворителей, меньше чем около 4000 ч/млн остаточных растворителей, меньше чем около 2000 ч/млн остаточных растворителей, меньше чем около 1000 ч/млн остаточных растворителей, меньше чем около 800 ч/млн остаточных растворителей или меньше чем около 500 ч/млн остаточных растворителей.

Аспекты, варианты осуществления и признаки изобретения могут быть лучше поняты из следующих примеров, которые не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения. В Примере 1 представлены данные *in vitro*, в Примерах 2 и 3 приведены данные исследований на животных, а в Примерах 4-6 представлены данные клинических исследований на людях.

#### **Пример 1: In vitro анализы аффинностей к D<sub>2</sub> допамина и 5-HT<sub>7</sub> серотонина**

Энантиомеры амисульприда и рацемический амисульприд испытывали на аффинность к допаминовым D<sub>2</sub> рецепторам, рекомбинантно экспрессируемым в клетках яичников китайского хомячка (СНО) человека, методом связывания радиолиганда (Eurofins Panlabs, Inc.). V<sub>max</sub> значение для рецепторов составляло 1,6 пмоль/мг белка. Радиолиганд представлял собой [3H]Спиперон, при 0,16 нМ концентрации, с константой диссоциации 0,090 нМ (K<sub>d</sub>, историческое значение в идентичных лабораторных условиях). Инкубационный буфер представлял собой 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 1,4 мМ

аскорбиновой кислоты, 0,001% BSA и 150 mM NaCl. Исследуемое соединение амисульприда (например, энантиомерные амисульприды и рацемический амисульприд) растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) и добавляли в лунки для анализа для 1% конечной концентрации. Проценты ингибирования специфического связывания энантиомерами амисульприда и рацемическим амисульпридом получали с 12 серийными разведениями от 10 мкМ до 3 нМ конечных концентраций. Каждую концентрацию испытывали в двух повторах. Аффинности энантиомеров амисульприда и аффинности рацемического амисульприда в отношении допаминовых D2 рецепторов представляют собой среднее значение от 3 независимых экспериментов. Аффинности рассчитывали с использованием уравнения Ченга-Прусоффа и наблюдаемого IC50 значения испытываемого соединения, концентрации радиолиганда, используемого в анализе, и исторического значения для Kd лиганда (получено экспериментально).

Энантиомеры амисульприда и рацемический амисульприд испытывали на аффинность к серотониновым 5-HT<sub>7</sub> рецепторам, рекомбинантно экспрессируемым в человеческих CHO-K1 клетках методом связывания радиолиганда (Eurofins Panlabs, Inc.). В<sub>max</sub> значение для рецепторов составляло 0,95 пмоль/мг белка. Радиолиганд представлял собой диэтиламид [3H]лизергиновой кислоты (LSD), при 5,5 нМ концентрации, с константой диссоциации 7,40 нМ (Kd, историческое значение в идентичных лабораторных условиях). Инкубационный буфер представлял собой 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mM EDTA. Исследуемое соединение амисульприда (например, энантиомерные амисульприды и рацемический амисульприд) растворяли в DMSO и добавляли в лунки для анализа для 1% конечной концентрации. Проценты ингибирования специфического связывания энантиомерами амисульприда и рацемическим амисульпридом получали с 12 серийными разведениями от 10 мкМ до 3 нМ конечных концентраций. Каждую концентрацию испытывали в двух повторах. Аффинности энантиомеров амисульприда и аффинности рацемического амисульприда в отношении серотониновых 5-HT<sub>7</sub> рецепторов представляют собой среднее значение от 3 независимых экспериментов. Аффинности рассчитывали с использованием уравнения Ченга-Прусоффа и наблюдаемого IC50 значения испытываемого соединения, концентрации радиолиганда, используемого в анализе, и исторического значения для Kd лиганда (получено экспериментально).

Процент ингибирования специфического связывания определяли как функцию концентрации испытываемого лекарственного средства (т.е. (R)-амисульприд (S)-амисульприд и рацемический амисульприд). Было обнаружено, что существуют различающиеся фармакологические активности с потенциалом для комбинированной клинической пользы, которые присущи противоположным энантиомерам.

На Фиг. 1А представлены данные % ингибирования связывания D2 допамина Примера 1 для (R)-амисульприда (направленный вниз треугольник), (S)-амисульприда (направленный вверх треугольник) и рацемического амисульприда (круг). Вертикальные черточки представляют ±1 стандартное отклонение от 3 независимых определений. На Фиг. 1А показано, что (S)-энантиомер является более эффективным энантиомером для

допаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов.

На Фиг. 1В представлены данные % ингибирования связывания серотонина 5-HT<sub>7</sub> Примера 1 для (R)-амисульприда (направленный вниз треугольник), (S)-амисульприда (направленный вверх треугольник) и рацемического амисульприда (круг). Вертикальные черточки представляют  $\pm 1$  стандартное отклонение от 3 независимых определений. Фигура 1В иллюстрирует, что (R)-энантиомер является более эффективным в ингибировании связывания с серотониновыми 5-HT<sub>7</sub> рецепторами.

Таблица 4 представляет значения константы ингибирования (K<sub>i</sub>) в нМ, определенные *in vitro* путем связывания радиолиганда, и сравнивает рацемический амисульприд со смесью (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда около 85:15 по массе. Человеческие допаминовые D<sub>2</sub> рецепторы или человеческие серотониновые 5-HT<sub>7</sub> рецепторы были экспрессированы в клетках СНО или клетках СНО-К1, соответственно. Стандартная ошибка среднего представлена на основе нескольких независимых определений.

ТАБЛИЦА 4

	Рацемический (50:50)	(R)-амисульприд:(S)-амисульприд (85:15)
D <sub>2</sub> допамина	7,1 $\pm$ 0,26	17 $\pm$ 0,62
5-HT <sub>7</sub> серотонина	89 $\pm$ 2	66 $\pm$ 16
5-HT <sub>7</sub> /D <sub>2</sub>	13	4

Пример 1 показывает, что (R)-энантиомер является высоко стереоселективным в отношении серотониновых 5-HT<sub>7</sub> рецепторов, таким образом, антагонизм амисульприда к 5-HT<sub>7</sub> почти исключительно присущ (R)-энантиомеру, что (S)-энантиомер является высоко стереоселективным в отношении допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов, таким образом, антагонизм рацемического амисульприда к D<sub>2</sub> почти исключительно присущ (S)-энантиомеру. Снова обращаясь к Фиг. 1А, было определено, что антагонизм (S)-амисульприда в отношении D<sub>2</sub> примерно в 20 раз больше, чем у (R)-амисульприда, и снова обращаясь к Фиг. 1В, было определено, что антагонизм (R)-амисульприда в отношении 5-HT<sub>7</sub> примерно в 300 раз больше, чем у (S)-амисульприда.

Фиг. 1С представляет данные относительной аффинности в отношении рецепторов (5-HT<sub>7</sub>:D<sub>2</sub>) для различных смесей (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, определенные в соответствии с процедурами Примера 1, где x-ось указывает процентное содержание испытываемого лекарственного средства, которое представляло собой (R)-амисульприд, остальной процент приходится на (S)-амисульприд. В Таблице 5 приведены различные массовые соотношения (R)-амисульприда и (S)-амисульприда (первая колонка), от только одного (S)-энантиомера (соотношение 0:100) до только одного (R)-энантиомера (соотношение 100:0), значения K<sub>i</sub> (среднее  $\pm 1$  стандартное отклонение) в нМ для n=3 независимых определений, для допаминовых D<sub>2</sub> (второй столбец) и серотониновых 5-HT<sub>7</sub> (третий столбец) рецепторов, а также отношение K<sub>i</sub> значений 5-HT<sub>7</sub> к D<sub>2</sub> (четвертый

столбец и график на Фиг. 1С).

ТАБЛИЦА 5

K<sub>i</sub> значения для энантиомерного амисульприда и смеси энантиомеров амисульприда

Соотношение R:S	K <sub>i</sub> значения in vitro		Отношение
	D2 K <sub>i</sub> (нМ)	5-НТ7 (нМ)	<u>5-НТ7</u> D2
0:100	4,43±0,70	1,860±260	420
50:50	7,10±0,26	89±2	13
60:40	7,51±0,57	79±4	11
65:35	6,50±0,64	79±9	12
70:30	8,54±1,61	72±4	8
75:25	8,16±0,17	59±6	7
80:20	12±0,73	59±10	5
85:15	16±0,62	66±16	4
90:10	18,9±0,95	48±8	3
100:0	140±31	47±4	0,3

### Примеры 2, 3А и 3В: Исследования на животных

Ряд исследований на животных осуществляли на крысах с использованием различных доз (R)-амисульприда.

#### Пример 2: Тест принудительного плавания

Тест принудительного плавания (FST) является показателем антидепрессант-подобной активности испытываемого соединения. Крыса будет плавать, прежде чем "сдаться" и стать неподвижной. Соединение с антидепрессант-подобной активностью должно уменьшать время, в течение которого крыса неподвижна.

Животные (n=90) были разделены на пять групп. Животные в четырех группах получали одну из трех доз (R)-амисульприда или имипрамина (контроль), тогда как животным в другой группе вводили только носитель (М фосфорной кислоты+0,1 М NaOH (pH 6-7)). Во период обучения каждого животного осторожно помещали в пластиковый цилиндр с 5,8 л воды, установленной на 25±1°C. Через пятнадцать минут после начала обучения животное извлекали из воды. Дозированные растворы вводили через 15 минут после окончания обучения.

Перед испытанием на плавание животным вводили интраперитонеально носитель (1 мл/кг), имипрамин (10 мг/кг) или (R)-амисульприд (0,15, 0,5 и 1,5 мг/кг) за 24 часа, 5 часов и 1 час до теста на плавание. Тест на плавание осуществляли в течение 5 минут так же, как во время обучения. В тесте на плавание поведение каждого животного регистрировали горизонтально с использованием видеокамеры. После испытания на плавание животных немедленно умерщвляли путем ингаляции диоксида углерода.

Полученные при помощи видеокамеры записи плавания обрабатывались вслепую, чтобы у человека, который измерял время неподвижности, не было информации о лечении. Животное считалось неподвижным всякий раз, когда оно оставалось в воде, не двигая своим телом или передними лапами, за исключением легкого движения для поддержания положения тела. Общее время, в течение которого животное оставалось неподвижным, определяли как время неподвижности. Наблюдатель, не имеющий никакой информации о дозах, измерял время неподвижности. Время неподвижности каждого животного измеряли с точностью до одного знака после запятой и округляли до целого числа. Время неподвижности выражали в секундах. В каждой серии были рассчитаны средние значения времени неподвижности и округлены до целого числа. Среднее значение и стандартная ошибка (SE) для каждой группы были рассчитаны с использованием данных, полученных из трех экспериментальных серий, и округлены до целого числа. Все результаты представлены как среднее значение  $\pm$  SE.

Данные для имипрамина анализировали с использованием t-критерия с двусторонним уровнем значимости 5% ( $p < 0,05$ ). В случае, когда имипрамин значительно уменьшал время неподвижности по сравнению с контролем, данные (R)-амисульприда анализировали параметрически с использованием критерия множественного сравнения Даннетта с двусторонним уровнем значимости 5% ( $p < 0,05$ ). Данные представлены на Фиг. 2.

На Фиг. 2 представлены данные для носителя, имипрамина (компаратор) и 0,15, 0,5 и 1,5 мг/кг (R)-амисульприда. Значения времени неподвижности представляют собой среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего (SEM). Символ ## указывает p-значение  $p < 0,01$  vs. носитель (определено с использованием двустороннего t-критерия); \* означает  $p < 0,05$ , а \*\* означает  $p < 0,01$  vs. носитель (определенное с использованием параметрического двустороннего критерия множественного сравнения Даннетта).

Время неподвижности животных в группе, получавшей носитель, составляло  $168 \pm 12$  сек. Имипрамин в дозе 10 мг/кг сокращал время неподвижности более чем на 20% во всех сериях, и среднее время неподвижности составляло  $105 \pm 15$  сек, что было значительно короче, чем в среднем в группе, получавшей носитель. Животные, получавшие (R)-амисульприд в дозах 0,15, 0,5 и 1,5 мг/кг, имели время неподвижности  $142 \pm 11$ ,  $124 \pm 12$  и  $111 \pm 16$  сек, соответственно. (R)-амисульприд значительно уменьшал время неподвижности при 0,5 и 1,5 мг/кг, сопоставимо с имипрамином), что указывает на антидепрессант-подобную активность для (R)-амисульприда.

### **Пример 3А: Исследование действия (R)-амисульприда на сон**

Было показано, что у грызунов блокада 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов эффективна в моделях депрессии и увеличивает латентный период REM сна и уменьшает продолжительность REM сна.

В этом исследовании оценивали влияние (R)-амисульприда на архитектуру сна у свободно движущихся крыс в светлой фазе. Время сна с быстрым движением глаз (REM), время сна с медленным движением глаз (NREM), время ПРОБУЖДЕНИЙ измеряли с

использованием записей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и электромиограммы (ЭМГ). (R)-амисульприд (10, 30, 100 мг/кг, п/о) вводили за 10 минут до начала записи во время светлой фазы. ЭЭГ и ЭМГ записи осуществляли в течение 6 часов, начиная с начала светлой фазы. Носитель (0,05 N HCl/0,5% раствор метилцеллюлозы 400) или дозированные суспензии вводили перорально за 10 мин до начала светлой фазы. Объем введения составлял 5 мл/кг. Порядок медикаментозного лечения варьировался псевдослучайно, и для отдельных животных допускали по меньшей мере 1 неделю между экспериментами.

Радиотрансмисстер (TL11M2-F40-EET; Data Science International, New Brighton, MN, USA) подкожно имплантировали в спину анестезированным животным, и пару электродных проводов имплантировали стереотаксически в череп в следующих местах: один в лобно-теменной (2 мм спереди от брегмы и 2 мм слева от средней линии), а другой в теменной (5 мм сзади от брегмы и 2 мм справа от средней линии) области. ЭЭГ электроды фиксировали с использованием зубного цемента. Электромиограммы (ЭМГ) записывали от дорсальной шейной мышцы. Таким образом, животным давали по меньшей мере 1 неделю для восстановления в отдельных пластиковых клетках перед ЭЭГ/ЭМГ регистрацией. ЭЭГ/ЭМГ записывали в клетках, в которых содержались животные, в звуконепрооницаемой коробке с использованием программного обеспечения Dataquest A.R.T. (Data Science International, New Brighton, MN, USA) с частотой дискретизации 500 Гц.

Анализ стадии сна осуществляли в автономном режиме с использованием программного обеспечения Sleepsign (KISSEI COMTEC CO., LTD, Nagano, Japan). Электрографическую активность 10-секундных периодов записи анализировали, и каждый период записи автоматически назначался как ПРОБУЖДЕНИЕ, REM и NREM на основе сигналов ЭЭГ и ЭМГ в соответствии со следующими определениями: ПРОБУЖДЕНИЕ определялось как состояние, при котором ЭМГ превышала индивидуальный порог, NREM определялся как состояние, при котором мощность дельта-волн (0,5-4 Гц) превышала индивидуальный порог без ЭМГ активности, а REM определялся как состояние, при котором мощность тета-волн (4-8 Гц) превышала 40% от общей мощности частот от 0,5 до 80 Гц при отсутствии ЭМГ активности. Длительность каждого периода REM, ПРОБУЖДЕНИЯ и NREM рассчитывали путем суммирования времени, проведенного в каждом состоянии во время сна, каждые 2 часа.

На Фиг. 3А (n=6) и 3В (n=7) представлены данные для носителя и 10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг (R)-амисульприда. Ось Y представляет время в минутах, в течение которого REM-сон был подавлен, и эти значения представляют собой среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего (SEM). Символ \* означает  $p < 0,05$ , \*\* означает  $p < 0,01$ ; и \*\*\* означает  $p < 0,001$ ; (определяли с использованием двустороннего ANOVA с последующим апостериорным параметрическим критерием множественного сравнения Даннетта).

Все данные выражены в виде средних значений  $\pm$  стандартная ошибка среднего.

Каждый из последовательных 2-часовых периодов REM-сна, NREM-сна и времени ПРОБУЖДЕНИЯ сравнивали статистически с использованием двухстороннего дисперсионного анализа с повторными измерениями, с последующими апоспериорными критериями Даннетта. Все статистические анализы осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc., CA, USA, версия 6.03J).

Было установлено, что лечение (R)-амисульпридом (10, 30, 100 мг/кг, перорально) уменьшало продолжительность REM сна дозозависимым образом у свободно движущейся крысы со значительным сокращением продолжительности REM сна после 100 мг/кг в течение 0-2-ч и 2-4-ч периодов (время после введения). Не наблюдали никакого эффекта (R)-амисульприда на время NREM сна и время ПРОБУЖДЕНИЯ.

### **Пример 3В: Исследование эффекта 85:15 (R:S-амисульприда) и рацемического амисульприда на сон**

Было показано, что у грызунов блокада 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов эффективна на моделях депрессии и увеличивает латентный период до наступления REM сна и уменьшает продолжительность REM сна.

В этом исследовании оценивали эффект 85:15 (R:S-амисульприда) и рацемического амисульприда на архитектуру сна у свободно движущихся крыс в светлой фазе. Группы в этом исследовании были следующими. Испытываемое соединение вводили крысам перекрестным образом.

Группа №	Фиксированное соотношение амисульприда	Общая доза (R/S доза) (мг/кг)	Количество животных
1	Носитель (*)		7
2	R/S=50/50	30 (15/15)	
3	R/S=85/15	30 (25,5/4,5)	
4	R/S=50/50	100 (50/50)	
5	R/S=85/15	100 (85/15)	

(\*) обработка раствором 0,05N HCl/0,5%МС

Дозированные растворы носителя или с фиксированным соотношением амисульприда вводили перорально за 10 мин до начала светлой фазы (светлая фаза: с 10:00 до 22:00). Индивидуальный объем дозирования составлял 4 мл/кг. Индивидуальный объем дозирования рассчитывали на основании массы тела животных, измеряемой в каждый экспериментальный день. Предусматривался по меньшей мере 1-недельный период вымывания после каждого лечения.

Животное №	Лечения (R/S соотношение; Доза мг/кг)				
	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е
Крыса 1	Носитель	50/50; 100	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30

Крыса 2	50/50; 100	Носитель	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 3	Носитель	50/50; 100	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 4	50/50; 100	Носитель	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 5	Носитель	50/50; 100	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 6	Носитель	50/50; 100	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 7	50/50; 100	Носитель	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30

R-амисульприд и S-амисульприд отвешивали отдельно. Затем добавляли носитель (0,05 N HCl/0,5% раствор МС) для получения каждого раствора с концентрацией 25 мг/мл (100 мг/кг дозированного раствора) или 7,5 мг/мл (30 мг/кг дозированного раствора). Раствор с фиксированным соотношением амисульприда (R/S=85/15 или 50/50) (т.е. дозированная лекарственная форма) получали путем смешивания раствора R-амисульприда и S-амисульприда.

Радиотрансмисмиттер имплантировали интраперитонеально каждому анестезированному животному (пентобарбитал натрия 32,4 мг/кг и/п, и гидрохлорид медетомидина 0,5 мг/кг и/п). Пару электродных проводов имплантировали стереотаксически в череп в следующих местах: один в лобно-теменной (2 мм спереди от брегмы и 2 мм слева от средней линии), а другой в теменной (5 мм сзади от брегмы и 2 мм справа от средней линии) области. ЭЭГ электроды фиксировали с использованием зубного цемента. Электромиограммы (ЭМГ) записывали от дорсальной шейной мышцы. Животным давали по меньшей мере 2 недели для восстановления в отдельных пластиковых клетках перед ЭЭГ/ЭМГ регистрацией. ЭЭГ/ЭМГ записывали в клетках, в которых содержались животные, в звуконепроходимой коробке с использованием программного обеспечения Dataquest A.R.T. (Data Science International, New Brighton, MN, USA) с частотой дискретизации 500 Гц.

Анализ стадии сна осуществляли в автономном режиме с использованием программного обеспечения Sleepsign (KISSEI COMTEC CO., LTD, Nagano, Japan). Электрографическую активность 10-секундных периодов записи анализировали, и каждый период записи автоматически назначался как ПРОБУЖДЕНИЕ, REM и NREM на основе сигналов ЭЭГ и ЭМГ в соответствии со следующими определениями: ПРОБУЖДЕНИЕ определялось как состояние, при котором ЭМГ превышала индивидуальный порог, NREM определялся как состояние, при котором мощность дельта-волн (0,5-4 Гц) превышала индивидуальный порог без ЭМГ активности, а REM определялся как состояние, при котором мощность тета-волн (4-8 Гц) превышала 40% от общей мощности частот от 0,5 до 80 Гц при отсутствии ЭМГ активности. На основании предыдущего исследования, которое продемонстрировало, что R-амисульприд был активен через 0-4 часа после введения (1), продолжительность REM-сна, NREM-сна и ПРОБУЖДЕНИЯ рассчитывали с использованием данных за первые 4 часа после лечения.

Все данные выражали как среднее  $\pm$  SEM. Разница между 85/15 и 50/50 амисульпридом при каждой дозе в каждой архитектуре сна (т.е. продолжительность REM сна, продолжительность NREM сна и продолжительность ПРОБУЖДЕНИЯ) в течение

первых 4 часов после введения оценивалась путем одностороннего ANOVA с повторными измерениями, с последующим апостериорным критерием множественного сравнения Бонферрони. Все статистические анализы осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc., CA, USA, версия 6.03J). Значения  $P$  менее 0,05 считались статистически значимыми.

Фиг. 3С представляет данные, сравнивающие эффект носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг 85:15 соотношения (R:S-амисульприда) и рацемическим амисульпридом на время REM сна (мин). Фиг. 3D представляет данные, сравнивающие эффект носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг 85:15 соотношения (R:S-амисульприда) и рацемическим амисульпридом на время NREM сна (мин). Фиг. 3E представляет данные, сравнивающие эффект носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг 85:15 соотношения (R:S-амисульприда) и рацемическим амисульпридом на время ПРОБУЖДЕНИЯ (мин).

Результаты показывают, что при общей дозе амисульприда 30 мг/кг фиксированное соотношение (R/S=85/15) продемонстрировало большее уменьшение времени REM сна ( $p=0,0495$ ) и увеличение времени NREM сна ( $p=0,0083$ ) по сравнению с рацематом (R/S=50/50). Эти различия во времени REM и NREM сна не наблюдались при общей дозе амисульприда 100 мг/кг. Не было никакой разницы между 85/15 и 50/50 во времени ПРОБУЖДЕНИЯ при любых дозах, испытанных в этом исследовании. Интенсивность супрессии REM сна, по-видимому, зависит от дозы R-амисульприда в общей дозе. Действительно, каждая обработка 30 мг/кг (50/50), 30 мг/кг (85/15), 100 мг/кг (50/50) и 100 мг/кг (85/15) содержала 15, 25,5, 50 и 85 мг/кг R-амисульприда, соответственно. В группе, получавшей более высокие дозы R-амисульприда, наблюдалось большее снижение REM сна. Эффект R-амисульприда на супрессию REM сна был сильным при более высоких дозах (то есть  $\geq 50$  мг/кг R-амисульприда). Подобные эффекты также наблюдались на время NREM сна.

В заключение следует отметить, что амисульприд с фиксированным соотношением (R/S=85/15) демонстрирует большее уменьшение времени REM сна и увеличение времени NREM сна, чем рацемат (R/S=50/50), у свободно движущихся крыс.

#### **Примеры 4-6 Исследования на людях**

Серию клинических исследований на людях осуществляли с различными дозами (R)-амисульприда, (S)-амисульприда и смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении 85:15 в процентах по массе (масс./масс.%).

#### **Пример 4: PET исследование занятости допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов**

В этих клинических исследованиях на людях каждый из энантиомеров вводят здоровым людям в однократных дозах для определения максимально переносимых доз.

Минимальную дозу (S)-амисульприда, способного занимать дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы в головном мозге при клинически значимом пороговом значении для эффекта, определяли путем введения однократных доз (S)-амисульприда здоровым добровольцам-людям, участвующим в клиническом исследовании с использованием метода позитрон-эмиссионной томографии (PET). Заданный уровень для минимальной эффективной дозы

(S)-амисульприда был наименьшим уровнем дозы, способным связывать приблизительно от одной четверти до одной трети допаминовых  $D_2$  рецепторов в головном мозге у добровольцев.

Занятость допаминовых  $D_2$  рецепторов (S)-амисульпридом после однократного перорального введения определяли у здоровых добровольцев с использованием позитрон-эмиссионной томографии (PET) вместе с высокоселективным PET радиоиндикатором  $D_2$ . Субъекты были включены в исследование с целью иметь узкий (<2-кратный) прогностический интервал для  $RO_{50}$  (доза, необходимая для 50% занятости  $D_2$ -рецепторов). В день -1 (до введения дозы) для каждого субъекта были сделаны базовые PET сканирования (2 часа), и они служили в качестве контроля. В день 1 (S)-амисульприд вводили перорально в виде 10 мл перорального раствора, подготовленного в аптеке клинического центра. Пероральный раствор представляет собой цитратный буферный раствор с pH 4,5, содержащий моногидрат лимонной кислоты, дигидрат тринатрий цитрата и воду. Концентрацию можно определить из количества (S)-амисульприда и общего объема. Использовали дозы 25 мг, 45 мг, 100 мг и 200 мг. Затем селективный PET индикатор  $D_2$  ( $^{11}C$  PHNO) вводили внутривенно до PET сканирования после введения дозы. В заранее определенное время после введения PET-индикатора начинали PET сканирование после введения дозы (90 минут), которое осуществляли примерно через 3, 8 и 27 часов после введения дозы. Образцы плазмы собирали в течение сеанса PET-сканирования и анализировали на уровни (S)-амисульприда. Концентрации в плазме достигали пика в пределах 3-часовой временной рамки и снижались в несколько раз почти до базовых уровней в течение 27-часового периода времени. Элиминация (S)-амисульприда соответствовала периоду полувыведения с бифазной элиминацией, как было описано для амисульприда, который характеризуется начальной фазой элиминации 2-5 часов и конечным периодом полувыведения из плазмы примерно 12 часов. (A.J. Coukell et al, CNS Drugs 6(3), 237-256 (1996)).

Метод упрощенной референсной тканевой модели (SRTM) с хвостатым ядром и скорлупой в качестве областей, представляющих интерес (ROI), и мозжечка в качестве сравнительной области использовали для оценки занятости  $D_2$ . Чтобы более точно определить взаимосвязь между занятостью  $D_2$  и дозами S-амисульприда, наблюдаемую занятость  $D_2$  для каждой дозы/субъекта наносили на график против полученной концентрации в плазме, чтобы определить уровни доз, связанные с 30%-50% занятостью допаминовых  $D_2$  рецепторов головного мозга.

Фиг. 4 представляет аналитические данные клинических исследований на людях ( $n=6$ ) для определения эффектов связывания (S)-амисульприда с допаминовыми  $D_2$  рецепторами. ПЭТ сканирование осуществляли через 27 часов после введения дозы, и было определено, что количество (S)-амисульприда, приводящего к 50% занятости ( $RO_{50}$ ), составляет 92 мг с  $\pm 95\%$  доверительным интервалом от 72 мг до 124 мг.

Неожиданно было обнаружено, что, учитывая снижающиеся концентрации в плазме, стабильная занятость  $D_2$  в головном мозге, тем не менее, наблюдалась в течение

27 часов. Для сравнения, другой быстро элиминируемый антагонист D2, кветиапин, имеет период полувыведения около 7 часов и занятость D2 в течение этого периода, ассоциированную с концентрацией в плазме в течение этого периода. (C.L. Delaney and C.B. Nemeroff, Clin. Pharmacokinetics, 40 (7), 509-522 (2001); D.C. Mamo et al., J. Clin. Psychiatry, 69: 1, 81-86 (2008)). Таким образом, было неожиданно обнаружено, что через 27 часов (более двух полных периодов полувыведения) занятость D2 в головном мозге в этом исследовании (Пример 6 исследований на людях) для субъектов, которым вводили смесь 85:15 ((R)-амисульприд:(S)-амисульприд), все еще была такой же высокой, как и через 8 часов после введения дозы.

### **Пример 5: Исследование супрессии REM**

Минимальную дозу (R)-амисульприда, способную значительно подавлять сон с быстрым движением глаз (REM) у здоровых добровольцев до клинически значимого эффекта, определяли путем введения (R)-амисульприда в виде перорального раствора 20 мл, подготовленного в аптеке клинического учреждения, добровольцам, участвующим в клиническом полисомнографическом (PSG) исследовании. Пероральный раствор представляет собой цитратный буферный раствор с pH 4,5, содержащий моногидрат лимонной кислоты, дигидрат тринатрий цитрата и воду. Концентрацию можно определить из количества (S)-амисульприда и общего объема. Супрессия REM была биомаркером, используемым для определения клинически значимых уровней антагонизма к 5-HT<sub>7</sub> и его фармакодинамики. Супрессию REM оценивали по общему времени в минутах, проведенному в REM сне, и по латентному периоду до наступления REM сна в минутах. Было установлено, что примером минимальной эффективной дозы (R)-амисульприда является доза, способная ингибировать REM сон более чем на около 10 минут. Супрессия REM у людей-добровольцев является признанным трансляционным биомаркером, полезным для определения доз для антидепрессивных эффектов у пациентов.

Дозу (R)-амисульприда, способную подавлять сон с быстрым движением глаз (REM) у людей, идентифицировали у здоровых субъектов в односторонне слепом плацебо-контролируемом рандомизированном двухэтапном двухстороннем перекрестном клиническом полисомнографическом (PSG) исследовании однократной пероральной дозы (R)-амисульприда. Субъекты получали однократную дозу (R)-амисульприда или плацебо в каждую из двух последовательных ночей, субъекты получали лекарственное средство в одну ночь или в другую из двух последовательных ночей. Два уровня дозы (R)-амисульприда (либо 340 мг, либо 600 мг) вводили на 2 разных стадиях клинического исследования. Первичной конечной точкой была супрессия REM-сна, определяемая в моменты времени после введения дозы путем измерения латентного периода до наступления REM-сна, времени REM-сна в минутах и процентного уменьшения времени REM-сна относительно общего времени сна.

Фиг. 5 представляет аналитические данные клинических исследований на людях (n=33), что касается эффектов (R)-амисульприда на супрессию REM сна. Значение времени REM-супрессии представляет собой определенное методом наименьших

квадратов отличие от плацебо, а 'усы' представляют 90% доверительный интервал (CI). Таблицы 6А-6С представляют данные этого исследования.

Результаты, представленные в Таблицах 6А-6С, были определены на основании анализа данных, основанном на линейной смешанной модели с условиями для лечения, периодом и последовательностью лечения в качестве фиксированных эффектов, соответствующим базовым PSG значением в виде непрерывной переменной и зависимостью эффекта лечения от базового PSG значения, и с субъектом, вложенным в последовательность, в качестве случайного эффекта, поправкой Кенварда и Роджера для степеней свободы и неструктурированной ковариационной структурой для моделирования внутриндивидуальной корреляции. Аббревиатуры, используемые в Таблицах 6А-6С, означают следующее: PSG=полисомнография; CI=доверительный интервал; LS=наименьшие квадраты; REM=быстрое движение глаз; SE=стандартная ошибка

ТАБЛИЦА 6А

## Супрессия REM и % уменьшения времени REM сна

				(R)-амисульприд	v	
				Плацебо		
Первичная PSG конечная точка (единицы)	Лечение	n	LS среднее значение (SE)	90% CI	Разница средних LS значений (SE)	90% CI
время REM (минуты)	Плацебо	13	107,98 (5,65)	(98,23, 117,72)	-31,39 (7,99)	(-45,17, -17,61)
	(R)-амисульприд 600 мг	13	76,59 (5,65)	(66,85, 86,33)		
время REM (минуты)	Плацебо	20	110,05 (4,69)	(102,08, 118,02)	-18,45 (4,91)	(-26,99, -9,91)
	(R)-амисульприд 340 мг	20	91,60 (4,69)	(83,63, 99,57)		

ТАБЛИЦА 6В

## % Уменьшения времени REM сна

				(R)-амисульприд	v	
				Плацебо		
Первичная	Лечение	n	LS среднее	90% CI	Разница	90% CI

PSG конечная точка (единицы)			значение (SE)		средних LS значений (SE)	
процент REM (%)	Плацебо	13	24,30 (1,14)	(22,33, 26,27)	-6,24 (1,45)	(-8,87, - 3,61)
	(R)- амисульприд 600 мг	13	18,06 (1,14)	(16,09, 20,03)		
процент REM (%)	Плацебо	20	25,69 (0,92)	(24,13, 27,25)	-4,15 (1,09)	(-6,04, - 2,25)
	(R)- амисульприд 340 мг	20	21,55 (0,92)	(19,98, 23,11)		

ТАБЛИЦА 6С

## Латентный период до наступления REM сна

Первичная PSG конечная точка (единицы)	Лечение	n	LS среднее значение (SE)	90% CI	(R)-амисульприд v Плацебо	
					Разница средних LS значений (SE)	90% CI
Латентный период до наступления REM сна (минуты)	Плацебо	13	89,06 (7,71)	(75,72, 102,40)	20,30 (9,39)	(3,28, 37,31)
	(R)- амисульприд 600 мг	13	109,35 (7,71)	(96,01, 122,69)		
Латентный период до наступления	Плацебо	20	77,03 (9,42)	(61,01, 93,04)	28,23 (9,82)	(11,15, 45,30)

REM сна (минуты)						
	(R)- амисульприд 340 мг	20	105,25 (9,42)	(89,23, 121,27)		

Наблюдалось, что однократная пероральная доза 340 мг (R)-амисульприда приводит к уменьшению времени, проведенного в REM сне, на 10-27 минут, уменьшая долю ночного времени, проведенного в REM сне, на 2-6 процентных пунктов, и увеличивая латентный период до наступления первого REM на 11-45 минут (диапазоны для 90% доверительных интервалов).

Наблюдалось, что однократная пероральная доза 600 мг (R)-амисульприда приводит к уменьшению времени, проведенного в REM сне, на 18-45 минут, уменьшая долю ночного времени, проведенного в REM сне, на 4-9 процентных пунктов, и увеличивая латентный период до наступления первого REM на 3-37 минут (диапазоны для 90% доверительных интервалов). Кроме того, R-амисульприд был хорошо переносимым в этом исследовании. Из 13 субъектов, которым вводили 600 мг R-амисульприда, 3 пациента сообщили о побочных эффектах. Показатели жизненно-важных функций и ЭКГ были в норме.

Клинические испытания на людях Примеров 4 и 5 выявили фармакологические эффекты, различающиеся между R- и S-энантиомерами амисульприда. Взаимозависимость доза-занятость для S-амисульприда выявило минимальные эффективные дозы от 25 мг до 100 мг для уровней занятости D2 от 20% до 50%. Кроме того, однократной дозы R-амисульприда (600 мг) было достаточно для достижения клинически значимой и статистически значимой супрессии REM сна, что указывает на серотонинергический (5-HT7) антагонизм для R-амисульприда у людей.

**Пример 6: Исследование занятости допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов с использованием R:S смеси 85:15**

В этих клинических исследованиях на людях однократные пероральные дозы композиции с фиксированным соотношением (R)-амисульприда и (S)-амисульприда 85:15 по массе вводили здоровым добровольцам при следующих общих количествах композиции: 200 мг (170 мг R-амисульприда : 30 мг S-амисульприда); 300 мг (255 мг R-амисульприда : 45 мг S-амисульприда); 400 мг (340 мг R-амисульприда : 60 мг S-амисульприда); 600 мг (510 мг R-амисульприда : 90 мг S-амисульприда); и 700 мг (595 мг R-амисульприда : 105 мг S-амисульприда). Дозы вводили в виде 20 мл перорального раствора в цитратном буфере.

Занятость допаминовых D<sub>2</sub> измеряли с использованием позитрон-эмиссионной томографии (PET) вместе с высокоселективным D<sub>2</sub> и PET радиоиндикатором 11C-PHNO. PET сканирование осуществляли до и после дозирования. Занятость допаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов рассчитывали для каждого постдозового PET-сканирования при помощи

региональной оценки потенциала связывания относительно незамещаемого компонента (BPND). Эти оценки были получены с использованием упрощенной референсной тканевой модели (SRTM) с мозжечком, служащим в качестве сравнительной области. Рассматриваемые области мозга, представляющие интерес, включали области, богатые D<sub>2</sub>, такие как хвостатое ядро и скорлупа. Идентификацию областей головного мозга осуществляли с использованием совместной регистрации PET изображений с T1-взвешенным МРТ-сканированием (структуры мозга) каждого субъекта.

Первичной конечной точкой этого исследования было определение взаимосвязи между дозой (общее количество в мг) композиции с фиксированным соотношением и занятостью ею допаминовых D<sub>2</sub> рецепторов мозга у здоровых субъектов с использованием PET.

Фиг. 6А представляет данные клинического исследования на людях (n=11) связывания с допаминовыми D<sub>2</sub> рецепторами композиции (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в 85:15 соотношении в процентах по массе (масс./масс.%).

Клинические испытания на людях Примеров 4-6 показали, что увеличение доли (R)-амисульприда относительно (S)-амисульприда меняет фармакологию неравных энантиомерных смесей амисульприда. Увеличение доли (R)-амисульприда относительно (S)-амисульприда изменяло баланс клинически значимых фармакологических активностей от допаминовый D<sub>2</sub> рецептор-доминирующего соединения (рацемат), до композиции с предпочтительной 5-HT<sub>7</sub> фармакодинамикой.

В клинических испытаниях на людях Примеров 5 и 6 неожиданно было обнаружено, что, учитывая снижающиеся концентрации в плазме, тем не менее стабильная занятость D<sub>2</sub> в мозге наблюдалась в течение 27 часов. Для сравнения, другой быстро элиминируемый антагонист D<sub>2</sub>, кветиапин, имеет период полувыведения около 7 часов и занятость D<sub>2</sub> в течение этого периода, ассоциированную с концентрацией в плазме в течение этого периода. (C.L. Delaney and C.B. Nemeroff, *Clin. Pharmacokinetics*, 40 (7), 509-522 (2001); D.C. Mamo et al., *J. Clin. Psychiatry*, 69: 1, 81-86 (2008)). Таким образом, было неожиданно обнаружено, что через 27 часов (более двух полных периодов полувыведения) занятость D<sub>2</sub> в головном мозге в этом исследовании (Пример 6 исследований на людях) для субъектов, которым вводили смесь 85:15 ((R)-амисульприд:(S)-амисульприд), все еще была такой же высокой, как и через 8 часов после введения дозы.

В клинических испытаниях на людях Примеров 4 и 5 также было определено, что композиция с фиксированным соотношением (R)-амисульприда и (S)-амисульприда 85:15 обеспечивала самый высокий показатель перекрытия 5-HT<sub>7</sub> эффекта (необходимое для поддержания уменьшения количества REM-сна от около 20 до около 45 минут, латентного периода до наступления REM-сна около 15 минут и уменьшения общего времени REM-сна относительно общего времени сна около 5%) с занятостью D<sub>2</sub> в диапазоне от около 30% до около 50%.

Фиг. 6В и 6С представляют данные из Примеров 4-6 и иллюстрируют

существенное перекрытие 5-HT<sub>7</sub> эффекта с занятостью D<sub>2</sub> рецепторов от 30% до 50%, которое может достигаться при введении смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда с соотношением 85:15 по массе (% масс./масс.). Фиг. 6B представляет данные для рацемической смеси (смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении 50:50, в массовых процентах), а Фиг. 6C представляет данные для смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении 85:15, в массовых процентах.

Фиг. 6B иллюстрирует, что желаемый терапевтический эффект, обусловленный антагонизмом к серотониновым 5-HT<sub>7</sub> рецепторам, не может быть достигнут с рацемической смесью, не приводя также к уровням занятости D<sub>2</sub>, связанным с EPS побочными эффектами. Например, даже для более низких антагонистических эффектов в отношении 5-HT<sub>7</sub> (например, уменьшение количества REM сна примерно на 20) занятость D<sub>2</sub> составляет около 78%, уровень, тесно связанный с относящимися к EPS побочными эффектами. Соответственно, рацемический амисульприд не может обеспечить антидепрессивный эффект (R)-(+)-амисульприда, обнаруженный авторами настоящего изобретения при дозах, которые также имеют менее чем около 60% занятости рецептора D<sub>2</sub>. Соответственно, дозы рацемического амисульприда, которые обеспечивают менее чем около 60% занятости D<sub>2</sub> рецептора, не могут обеспечить достаточный серотонинергический антагонизм для обеспечения обнаруженного антидепрессивного эффекта (R)-(+)-амисульприда.

Фиг. 6C иллюстрирует R:S энантиомерное соотношение (85:15), открытое авторами настоящего изобретения, которое обеспечивает как желаемый эффект в отношении D<sub>2</sub> допамина при уровнях занятости D<sub>2</sub>, как правило не ассоциированных с EPS побочными эффектами, и желаемый серотонинергический антагонизм, обеспечивающий обнаруженный антидепрессивный эффект (R)-(+)-амисульприда. В различных вариантах осуществления авторы настоящего изобретения обнаружили, что общее количество амисульприда между около 200 мг и около 700 мг, при R:S соотношении 85:15 по массе, может обеспечить терапевтический эффект в отношении D<sub>2</sub> допамина и терапевтический серотонинергический антагонизм, при этом снижая и/или устраняя негативные побочные эффекты, как правило ассоциированные с высокой занятостью D<sub>2</sub>.

С другой стороны, Фиг. 15A, 15B и 15C представляют аналитические данные, иллюстрирующие эффекты смесей амисульприда.

Фиг. 15A представляет данные клинических испытаний на людях, иллюстрирующие эффекты (R)-амисульприда (темные кружки) на 5-HT<sub>7</sub> (уменьшение количества минут REM сна) из Примера 5, где x-ось на верхнем графике представляет 50:50 рацемический амисульприд, а x-ось на нижнем графике представляет 85:15 соотношение в процентах по массе (масс./масс.%) R:S-амисульприда. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси (верхний график) и в 85:15 соотношении R:S амисульприда. Общее количество амисульприда уменьшают путем изменения смеси R:S амисульприда. Например, в рацемической смеси потребуется

680 мг амисульприда для введения 340 мг (R)-амисульприда. В отличие от этого, при 85:15 соотношении R:S 400 мг амисульприда могут обеспечить 340 мг (R)-амисульприда.

Фиг. 15B представляет данные клинических испытаний на людях, представляющие результаты связывания с допаминовыми D<sub>2</sub> рецепторами (S)-амисульприда и смеси с соотношением 85:15 (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в процентах по массе (масс./масс.%). x-Ось на верхнем графике представляет 50:50 рацемический амисульприд. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси (верхний график). Верхний график показывает эффект (S)-амисульприда (серые кружки) на занятость D<sub>2</sub> на основании данных из Примера 4. На верхнем графике около 30-50% занятости D<sub>2</sub> ассоциировано с около 77-184 мг рацемического амисульприда, что соответствует около 39-92 мг (S)-амисульприда и около 39-92 мг (R)-амисульприда. x-Ось на нижнем графике представляет 85:15 соотношение (R)-амисульприда и (S)-амисульприда. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в смеси с 85:15 соотношением R:S-амисульприда (нижний график). Нижний график показывает эффекты (S)-амисульприда (серые кружки) и 85:15 соотношения (белые ромбовидные символы) на занятость D<sub>2</sub> на основании данных из Примера 4 и Примера 6, соответственно. Нижний график показывает, что около 30-50% занятости D<sub>2</sub> ассоциировано с около 257-614 мг 85:15 соотношения R:S-амисульприда, которое соответствует около 39-92 мг (S)-амисульприда и около 218-522 мг (R)-амисульприда. Как можно видеть, соотношение 85:15 R:S амисульприда обеспечивает большее количество R-энантиомера, чем S-энантиомера.

Фиг. 15C иллюстрирует существенное перекрытие 5-HT<sub>7</sub> эффекта с 30%-50% занятостью D<sub>2</sub> рецепторов, что может достигаться с введением 85:15 соотношения (R)-амисульприда и (S)-амисульприда. x-Ось на верхнем графике представляет общее количество рацемического амисульприда. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси. Серые кружки представляют данные для (S)-амисульприда из Примера 4, показывающие эффект (S)-амисульприда на занятость D<sub>2</sub>. Темные кружки представляют данные для (R)-амисульприда из Примера 5, показывающие эффект (R)-амисульприда на 5-HT<sub>7</sub>. x-Ось на нижнем графике представляет общее количество 85:15 соотношения R:S амисульприда. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в смеси с 85:15 соотношением (нижний график). Серые кружки представляют данные для (S)-амисульприда из Примера 4, показывающие эффект (S)-амисульприда на занятость D<sub>2</sub>. Темные кружки представляют данные для (R)-амисульприда из Примера 5, показывающие эффект (R)-амисульприда на 5-HT<sub>7</sub>. Белые ромбовидные символы представляют данные для 85:15 соотношения R:S амисульприда из Примера 6 (занятость D<sub>2</sub>).

Как можно видеть на Фиг. 15C, верхний график, около 30-50% занятости D<sub>2</sub> ассоциировано с около 77-184 мг рацемического амисульприда, что соответствует около 39-92 мг (S)-амисульприда и около 39-92 мг (R)-амисульприда (верхний график). Однако около 39-92 мг (R)-амисульприда недостаточно для достижения достаточного 5-HT<sub>7</sub>

эффекта, ассоциированного с обнаруженной антидепрессивной активностью. Как показано пунктирной линией и закрашенными черными кружками, 340 мг (R)-амисульприда обеспечивает уменьшение REM сна на около 20 минут. 340 мг (R)-амисульприда, как продемонстрировано на кривой рацемического амисульприда (сплошная линия), показывает, что занятость D2 составляет 78%, что находится в пределах, ассоциированных с побочными эффектами. Подобным образом, как показано пунктирной линией и закрашенными черными кружками, 600 мг (R)-амисульприда обеспечивает уменьшение REM сна на около 30 минут. 600 мг (R)-амисульприда, как продемонстрировано на кривой рацемического амисульприда (сплошная линия), показывает, что занятость D2 составляет 86%, что выше уровня занятости, ассоциированного с значительными побочными эффектами, связанными с занятостью допаминовых D2 рецепторов.

Также, как показано на Фиг. 15С, нижний график, около 275-614 мг амисульприда (85:15 соотношение R:S) обеспечивает около 30-50% антагонизма к D<sub>2</sub>. Количество около 257-614 мг (85:15 соотношение R:S) соответствует около 39-92 мг (S)-амисульприда и около 218-522 мг (R)-амисульприда. Соотношение 85:15 R:S амисульприда обеспечивает большее количество R-энантиомера, чем S-энантиомера. Это, в свою очередь, позволяет вводить большее количество (R)-амисульприда, чем (S)-амисульприда, чтобы избежать побочных эффектов, ассоциированных с занятостью D<sub>2</sub>, при этом, как обнаружили авторы настоящего изобретения, обеспечивая достаточный 5-HT<sub>7</sub> эффект. Рацемическая смесь амисульприда не обеспечивает и не может обеспечивать такое неравное количество (R) и (S)-амисульприда. Авторы настоящего изобретения, таким образом, обнаружили, что соотношение 85:15 R:S амисульприда обеспечивает существенное перекрытие диапазонов доз этих двух энантиомеров, с которым достигаются их соответствующие D<sub>2</sub> и 5-HT<sub>7</sub> эффекты.

Раскрытые в настоящей заявке соединения могут включать изотопы. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном изотопном составе. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода в соединении по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены дейтерием.

В контексте настоящей заявки, и если не указано иное, термин “около” при использовании в связи с числовым значением или диапазоном значений может варьироваться на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% от приведенного значения или диапазона значений. В некоторых вариантах осуществления числовое значение или диапазон значений варьируются на 5%.

### **Кристаллические формы энантиомерного амисульприда**

В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении используют отдельный полиморф (R)-(+)-амисульприда, (S)-(-)-амисульприда или обоих, в различных

вариантах осуществления композиций, лекарственных форм, способов и лекарственных средств по настоящему изобретению.

Полиморфизм означает способность элемента или соединения кристаллизоваться в отдельные кристаллические фазы. Хотя термин "полиморф" подразумевает более чем одну морфологию, этот термин все еще используется в данной области и в настоящей заявке для обозначения кристаллической структуры соединения как полиморфа, даже когда известна только одна кристаллическая фаза. Таким образом, полиморфы представляют собой отдельные твердые вещества, имеющие ту же молекулярную формулу, что и другие полиморфы и аморфная (некристаллическая) фаза, однако, поскольку свойства любого твердого вещества зависят от его структуры, полиморфы часто проявляют физические свойства, отличные друг от друга и от аморфной фазы, такие как разные профили растворимости, разные температуры плавления, разные профили растворения, разная термостабильность, разная фотостабильность, разные гигроскопические свойства, разные сроки хранения, разные свойства суспензии и разные физиологические скорости абсорбции. Включение растворителя в кристаллическое твердое вещество приводит к сольватам, а в случае, если растворителем является вода, образуются гидраты, что часто приводит к отчетливой кристаллической форме с одним или несколькими физическими свойствами, которые отчетливо отличаются от несольватированной и негидратированной (например, свободное основание) кристаллической формы. В различных вариантах Форма А и А' являются безводными, например, по существу не содержат воды и растворителя.

В контексте настоящей заявки термин "полиморф" относится к различным кристаллическим структурам, достигаемым конкретным химическим соединением. В контексте настоящей заявки термин "сольват" относится к кристаллической форме, где в кристаллическую структуру включено стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя или смеси растворителей. Аналогично, термин "гидрат" относится к кристаллической форме, где в кристаллическую структуру включено стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды.

В различных вариантах осуществления композиций по настоящему изобретению (R)-амисульприд и (S)-амисульприд независимо представлены в кристаллической форме свободного основания, и, таким образом, они без какой-либо воды или растворителя, включены в кристаллическую структуру. Было обнаружено, что (R)-амисульприд и (S)-амисульприд могут существовать по меньшей мере в виде одной такой свободной кристаллической формы или полиморфа, которая указана в настоящей заявке как Форма А для кристаллического (R)-амисульприда, и Форма А' для кристаллического (S)-амисульприда.

Форма А и Форма А' описаны в настоящей заявке и дополнительно описаны в предварительной заявке на патент США № 62/594 851, поданной одновременно с настоящей заявкой; и которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. Форма А и Форма А' также описаны в предварительной заявке на патент США №

62/594851, поданной 30 марта 2018 года и включенной в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Кристаллические формы амисульприда, энантиомерного амисульприда и кристаллические формы их солей, гидратов и сольватов, включая описанные в настоящем изобретении, могут быть охарактеризованы и дифференцированы с использованием ряда обычных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь этим, рентгеновские порошковые дифрактограммы (XRPD), спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР), спектры комбинационного рассеяния, инфракрасные (ИК) спектры поглощения, динамическую сорбцию паров (DVS), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) и температуру плавления. Химическая чистота может быть охарактеризована с использованием ряда обычных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь этим, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и газовую хроматографию (ГХ). Например, специалист в данной области может использовать метод ВЭЖХ с обращенной фазой или метод изократической ВЭЖХ с обращенной фазой для определения органических примесей, метод парофазной ГХ для определения остаточных растворителей, кулометрическое титрование (по Карлу Фишеру) для определения содержания воды и метод изократической ВЭЖХ с обращенной фазой или метод изократической ВЭЖХ с полярной органической фазой для определения количества лекарственного продукта в образце. Хиральная чистота (также известная как энантиомерная чистота) может быть охарактеризована с использованием ряда обычных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь этим, хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ).

В различных вариантах осуществления кристаллические формы рацемического амисульприда, энантиомерного амисульприда и сольватов энантиомерного амисульприда охарактеризованы методом рентгеновской порошковой дифракции (XRPD). XRPD представляет собой метод определения характеристик порошкообразного образца материала путем измерения дифракции рентгеновских лучей на материале. Результатом XRPD эксперимента является дифрактограмма. Каждое кристаллическое твердое вещество дает отчетливую дифракционную картину, содержащую острые пики как функцию угла рассеяния  $2\theta$  (2-тета). Как положения (соответствующие периоду решетки), так и относительная интенсивность пиков на дифрактограмме указывают на конкретную фазу и материал. Это обеспечивает "отпечаток" для сравнения с другими материалами. В отличие от кристаллического паттерна, включающего ряд острых пиков, аморфные материалы (жидкости, стекловидные вещества и т.д.) создают широкий фоновый сигнал на дифракционной картине.

Должно быть понятно, что используемое устройство, влажность, температура, ориентация кристаллов порошка и другие параметры, связанные с получением рентгеновской дифрактограммы, могут вызывать некоторую вариабельность внешнего вида, интенсивностей и положений линий на дифрактограмме. Рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая "по существу соответствует" представленной в настоящей

заявке (например, Фиг. 7B), представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которую специалист в данной области техники должен рассматривать как представляющую соединение, обладающее той же кристаллической формой, что и соединение, представленной рентгеновской порошковой дифрактограммой на этом чертеже. То есть рентгеновская порошковая дифрактограмма может быть идентичной представленной на чертеже или, скорее всего, может несколько отличаться. Такая рентгеновская порошковая дифрактограмма не обязательно может показывать каждую из линий представленных картин дифракции, представленных в настоящей заявке, и/или может показать небольшое изменение внешнего вида, интенсивности или смещения положения указанных линий в результате различий в условиях, связанных с получением данных. Специалист в данной области способен определить, имеет ли образец кристаллического соединения такую же или другую форму, отличную от раскрытой в настоящей заявке, путем сравнения их рентгенограмм.

Например, специалист в данной области может использовать метод хиральной ВЭЖХ (например, изократическая ВЭЖХ с полярным органическим режимом) для определения энантиомерной идентичности образца амисульприда и, если, например, образец идентифицирован как (R)-амисульприд, специалист в данной области техники может путем наложения рентгенограммы образца амисульприда и Фиг. 7B и/или Фиг. 8B и с использованием опыта и знаний в данной области техники легко определить, соответствует ли рентгенограмма образца по существу рентгенограмме кристаллического (R)-амисульприда Формы А, представленной на Фиг. 7B. Если, например, ВЭЖХ идентифицирует образец как (R)-амисульприд и рентгенограмма образца по существу соответствует Фиг. 7B, образец может быть легко и точно идентифицирован как (R)-амисульприд Формы А.

В различных вариантах осуществления кристаллические формы рацемического амисульприда, энантиомерного амисульприда и сольватов энантиомерного амисульприда характеризуются температурой плавления. Температуры плавления определяли обычными методами, такими как капиллярная трубка, и они могут демонстрировать диапазон, в котором происходит полное плавление, или, в случае одного числа, точку плавления из этой температуры  $\pm 1^\circ\text{C}$ .

В различных вариантах осуществления кристаллические формы рацемического амисульприда, энантиомерного амисульприда и сольватов энантиомерного амисульприда охарактеризованы методом дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC). DSC представляет собой термоаналитический метод, в котором разницу в количестве тепла, необходимого для повышения температуры образца и эталона, определяют как функцию температуры. Как образец, так и эталон поддерживаются при практически одинаковой температуре в течение всего эксперимента. Результатом DSC эксперимента является кривая зависимости теплового потока от температуры, называемая термограммой DSC.

В различных вариантах осуществления гигроскопичность кристаллических форм рацемического амисульприда и энантиомерного амисульприда и сольватов

энантиомерного амисульприда охарактеризована методом динамической сорбции паров (DVS). DVS представляет собой гравиметрический метод, который измеряет, сколько растворителя абсорбируется образцом, путем изменения концентрации паров, окружающих образец (например, относительной влажности), и измерения изменения массы. В настоящей заявке DVS используется для получения изотерм сорбции воды, которые представляют равновесное количество сорбированного пара в зависимости от установившегося относительного давления пара при постоянной температуре.

В контексте настоящей заявки термин "по существу негигроскопичный" относится к соединению, демонстрирующему менее чем 1% максимальное изменение массы в изотермах сорбции воды, при 25°C, сканируемому при относительной влажности от 0 до 95%, как измерено методом динамической сорбции паров (DVS).

В различных вариантах осуществления в композициях по настоящему изобретению используются новые кристаллические формы энантиомерного амисульприда, Форма А и Форма А'. Было обнаружено, что Формы А и А' являются полиморфом, отличающимся от кристаллической формы рацемического амисульприда, имеющим отчетливо отличающуюся структуру и рентгеновскую порошковую дифрактограмму, а также физические свойства. В Таблице 7 сравниваются различные свойства и данные для кристаллов Формы А (R)-амисульприда и кристаллов Формы А' (S)-амисульприда, где ссылки на чертежи относятся к чертежам, представленным в настоящей заявке. Данные удельного вращения были получены методом поляриметрии, соединение по изобретению растворяли в метаноле при номинальной концентрации  $c=1$  с использованием 589 нм (натриевая линия). Должно быть понятно, что после растворения соединения оно перестает иметь кристаллическую форму, поэтому специалист в данной области поймет, что удельное вращение в таблице 7 относится к вращению некристаллического соединения.

ТАБЛИЦА 7

Физическое свойство	Соединение	
	(R)-амисульприд Форма А	(S)-амисульприд Форма А'
# твердых фаз	1	1
Температура плавления, °C	102	102
DSC термограмма	Фиг. 7А	Фиг. 8А
Рентгеновская порошковая дифрактограмма	Фиг. 7В	Фиг. 8В
Снимок, полученный при помощи микроскопа	Фиг. 7С	Фиг. 8С
Удельное вращение	$[\alpha]_{D=5,1}^{20} \cdot 10^1$ (MeOH, $c=1$ )	$[\alpha]_{D=-5,0}^{20} \cdot 10^1$ (MeOH, $c=1$ )

Растворимость (мг/мл):		
Вода (рН раствора)	2 (10,2)	2 (10,3)
0,05 М ацетатный буфер (рН раствора)	> 100 (4,5)	> 100 (4,5)
Этилацетат	3,9	3,9
Ацетон/МтВЕ 1:4	8	8
Ацетон/МтВЕ 1:9	2	2
Имитация желудочного сока (без ферментов)	> 100 (рН, доведенный до 1,1)	> 100 (рН, доведенный до 1,2)
Имитация кишечного сока (без ферментов)	> 100 (рН, доведенный до 6,7)	> 100 (рН, доведенный до 6,9)

В различных вариантах осуществления Форма А представляет собой кристаллическую форму (R)-амисульприда, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ . В различных вариантах осуществления кристаллическая форма (R)-амисульприда характеризуется тремя или более пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из пиков при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,2 \pm 0,2^\circ$  и  $29,3 \pm 0,2^\circ$ , выраженных в градусах 2-тета. В различных вариантах осуществления кристаллическая форма (R)-амисульприда характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу в соответствии с Фиг. 7В.

В различных вариантах осуществления the кристаллическ Форма А (R)-амисульприда характеризуется следующими свойствами: порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ , температурой плавления  $102 \pm 3^\circ\text{C}$ , хиральной чистотой больше чем около 99%, химической чистотой больше чем около 99%, остаточным содержанием растворителя меньше чем около 1000ч/млн, и является по существу негигроскопичной.

В различных вариантах осуществления кристаллическая Форма А (R)-амисульприда характеризуется следующими свойствами: порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$  и одним или несколькими из следующих свойств:

(а) порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $15,4 \pm 0,2^\circ$  и  $29,3 \pm 0,2^\circ$ ;

(b) порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $20,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,0 \pm 0,2^\circ$  и  $23,2 \pm 0,2^\circ$ ;

(с) температурой плавления  $102 \pm 3^\circ\text{C}$ ;

(d) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, включающей пик при  $101 \pm 3^\circ\text{C}$ ;

(e) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии по существу в соответствии с Фиг. 7А;

(f) хиральной чистотой больше чем около: (i) 90%, (ii) 95%, (iii) 97%, (iv) 99%, (v) 99,5%, (vi) 99,7% или (vii) 99,9%;

(g) химической чистотой больше чем около: (i) 80%, (ii) 90%, (iii) 95%, (iv) 97%, (v) 99%, (vi) 99,5%, (vii) 99,7% или (viii) 99,9%;

(h) остаточными растворителями, присутствующими в количестве меньше чем около: (i) 8000 ч/млн, (ii) 6000 ч/млн, (iii) 4000 ч/млн, (iv) 2000 ч/млн, (v) 1000 ч/млн, (vi) 800 ч/млн или 500 ч/млн; и

(i) максимальным изменением массы в изотермах сорбции воды меньше чем около (i) 2%, (ii) 1%, (iii) 0,5% или (iv) 0,4%, как измерено методом динамической сорбции паров (DVS), при  $25^\circ\text{C}$  при сканировании в диапазоне относительной влажности 0-95% относительной влажности.

В различных вариантах осуществления кристаллическая Форма А' (S)-амисульприда характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ . В различных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую форму (S)-амисульприда, характеризующуюся тремя или более пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из пиков при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,2 \pm 0,2^\circ$  и  $29,3 \pm 0,2^\circ$ , выраженными в градусах 2-тета. В различных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает кристаллическую форму (S)-амисульприда, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу в соответствии с Фиг. 8В.

В различных вариантах осуществления кристаллическая Форма А' (S)-амисульприда характеризуется следующими свойствами: порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ , температурой плавления  $102 \pm 3^\circ\text{C}$ , хиральной чистотой больше чем около 99%, химической чистотой больше чем около 99%, остаточным содержанием растворителя меньше чем около 1000ч/млн, и является по существу негигроскопичной.

В различных вариантах осуществления кристаллическая Форма А' (S)-амисульприда характеризуется следующими свойствами: порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ , и двумя или более из следующих свойств:

(a) порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $15,4 \pm 0,2^\circ$  и  $29,3 \pm 0,2^\circ$ ;

(b) порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $20,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,0 \pm 0,2^\circ$  и  $23,2 \pm 0,2^\circ$ ;

- (с) температурой плавления  $102 \pm 3^\circ\text{C}$ ;
- (d) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, включающей пик при  $101 \pm 3^\circ\text{C}$ ;
- (е) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии по существу в соответствии с Фиг. 8А;
- (f) хиральной чистотой больше чем около: (i) 90%, (ii) 95%, (iii) 97%, (iv) 99%, (v) 99,5%, (vi) 99,7% или (vii) 99,9%;
- (g) химической чистотой больше чем около: (i) 80%, (ii) 90%, (iii) 95%, (iv) 97%, (v) 99%, (vi) 99,5%, (vii) 99,7% или (viii) 99,9%;
- (h) остаточными растворителями, присутствующими в количестве меньше чем около: (i) 8000 ч/млн, (ii) 6000 ч/млн, (iii) 4000 ч/млн, (iv) 2000 ч/млн, (v) 1000 ч/млн, (vi) 800 ч/млн или 500 ч/млн; и
- (i) максимальным изменением массы в изотермах сорбции воды меньше чем около (i) 2%, (ii) 1%, (iii) 0,5% или (iv) 0,4%, как измерено методом динамической сорбции паров (DVS) при  $25^\circ\text{C}$  при сканировании в диапазоне относительной влажности 0-95%.

В различных вариантах осуществления кристаллический энантиомерный амисульприд Формы А характеризуется, по меньшей мере частью, тем, что он имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ , и не имеет пик, выраженный в градусах 2-тета, при  $6,6 \pm 0,3^\circ$ , который имеет высоту больше чем около 5% самого высокого из пиков при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ .

В различных вариантах осуществления кристаллический энантиомерный амисульприд Формы А' характеризуется, по меньшей мере частью, тем, что он имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ , и не имеет пик, выраженный в градусах 2-тета, при  $6,6 \pm 0,3^\circ$ , который имеет высоту больше чем около 5% самого высокого из пиков при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ .

В различных вариантах осуществления информацию и картины XRPD и используют для характеристики Формы А и А'. Фиг. 7В и 8В представляют порошковые рентгеновские дифрактограммы для, соответственно, (R)-амисульприда Формы А и (S)-амисульприда Формы А'. Таблицы 8-11 представляют дополнительную информацию и детали порошковых рентгеновских дифрактограмм, полученных для Форм А и А'.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы как (R)-амисульприда Формы А (Фиг. 7В), так и (S)-амисульприда Формы А' (Фиг. 8В) показывают явные пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $15,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,2 \pm 0,2^\circ$  и  $29,3 \pm 0,2^\circ$ .

В различных вариантах осуществления в настоящей заявке представлена кристаллическая форма (R)-(+)-амисульприда, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $15,4 \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая

форма (R)-(+)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $9,3\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (R)-(+)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $16,9\pm 0,2^\circ$  и  $20,1\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (R)-(+)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $19,0\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$  и  $23,2\pm 0,2^\circ$ .

В различных вариантах осуществления в настоящей заявке представлена кристаллическая форма (S)-(-)-амисульприда, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $15,4\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (S)-(-)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $9,3\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (S)-(-)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $16,9\pm 0,2^\circ$  и  $20,2\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (S)-(-)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при  $19,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$  и  $23,2\pm 0,2^\circ$ .

Термограммы DSC на Фиг. 7А и 8А были получены с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Q100. Каждый образец нагревали в герметично закрытой чаше при продувке азотом 50 мл/мин, при скорости нагрева  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$  от начальной температуры  $25^\circ\text{C}$  до конечной температуры  $150^\circ\text{C}$  или  $200^\circ\text{C}$ .

Микрофотографии на Фиг. 7С и 8С были получены с использованием поляризационного светового микроскопа Nikon Microphot. Образцы подготавливали в Isorag G/3% лецитине и получали изображения с использованием кросс-поляризованного света с четвертьволновой пластинкой.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы на Фиг. 7В и 8В были получены с использованием настольного рентгеновского дифрактометра Rigaku MiniFlex II с использованием Си-излучения. Напряжение и сила тока в лампе были установлены на 30 кВ и 15 мА, соответственно. Рассеивающая щель была зафиксирована на  $1,25^\circ$ , а приемная щель была зафиксирована на 0,3 мм. Дифрагированное излучение регистрировалось NaI сцинтилляционным детектором. Использовали непрерывное сканирование  $\Theta$ - $2\Theta$  со скоростью  $1,0^\circ/\text{мин}$  с размером шага  $0,02$ - $0,05^\circ$  от  $3$  до  $45^\circ 2\Theta$ . Данные собирали и анализировали с использованием Jade 8.5.4. Каждый образец подготавливали для анализа, помещая его в круглый держатель для образца с низким фоном и углублением 0,1 мм. На

Фиг. 7В и 8В углы 2-тета в градусах (ось x) нанесены на график против интенсивности пика в импульсах в секунду (ось Y)

### **Кристаллы (R)-амисульприда Формы А**

Для определения структуры монокристалла бесцветная игла, имеющая приблизительные размеры  $0,25 \times 0,04 \times 0,02$  мм<sup>3</sup>, была установлена на полимерную петлю в произвольной ориентации. Предварительное обследование и сбор данных осуществляли на дифрактометре Rigaku SuperNova, оборудованном микрофокусной рентгеновской трубкой с медным анодом ( $\text{Cu K}\alpha = 1,54184 \text{ \AA}$ ) и гибридным пиксельным детектором Dectris Pilatus3 R 200K. Константы ячейки и матрица ориентации для сбора данных были получены путем уточнения методом наименьших квадратов с использованием установки углов 16528 отражений в диапазоне  $3,5080^\circ < \Theta < 77,2950^\circ$ . Данные собирали до максимального угла дифракции ( $2\Theta$ )  $155,296^\circ$  при температуре 100 К. Всего было собрано 35826 отражений, из которых 12849 были уникальными. К данным были применены поправки Лоренца и на поляризацию. Коэффициент линейного поглощения составляет  $1,728 \text{ мм}^{-1}$  для излучения  $\text{Cu K}\alpha$ . Была применена эмпирическая коррекция поглощения с использованием CRYCALISPRO (CrysAlisPro 1.171.38.41r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015)). Коэффициенты пропускания варьировались от 0,659 до 1,000. Интенсивности эквивалентных отражений были усреднены. Коэффициент согласия для усреднения составлял 5,72% на основе интенсивности.

Рассчитанная порошковая рентгеновская дифрактограмма была получена для  $\text{Cu}$ -излучения с использованием MERCURY и атомных координат, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из монокристаллической структуры (Macrae, CF et al., *JJ Appl. Cryst.*, 2006, 39, 453-457). Должно быть понятно, что, поскольку данные по монокристаллу собираются при низких температурах (100 К), могут наблюдаться сдвиги пиков между дифрактограммой, рассчитанной по данным при низкой температуре, и экспериментальными порошковыми рентгеновскими дифрактограммами, полученными при комнатной температуре, особенно при больших углах дифракции. Фиг. 16 показывает рассчитанную порошковую рентгеновскую дифрактограмму Формы А.

В различных вариантах осуществления кристаллическая система кристаллов Формы А (R)-амисульприда является триклинной, а пространственная группа представляет собой P1. Как показано на Фиг. 7С, под микроскопом твердые вещества состояли из двулучепреломляющих сферолитов длинных игл. Дальнейшие подробности параметров сбора кристаллических данных и кристаллографических данных показаны в Таблице 8, и перечень пиков экспериментальной XRPD на Фиг. 7В приведен в Таблице 9. Расчетная порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы А показана на Фиг. 16.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (R)-(+)-амисульприда характеризуется рентгеновской дифракцией монокристалла с пространственной группой P1 и числом формульных единиц ячейки (Z) 4. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (R)-(+)-амисульприда имеет параметры элементарной ячейки: a около  $12,3 \text{ \AA}$ , b около  $12,8 \text{ \AA}$ , c около  $14,1 \text{ \AA}$ ,  $\alpha$  около  $64,0^\circ$ ,  $\beta$

около  $73,4^\circ$  и  $\gamma$  около  $75,9^\circ$ .

ТАБЛИЦА 8

(R)-амисульприд Форма А. Характеристики монокристалла и параметры сбора данных

Эмпирическая формула	$C_{17}H_{27}N_3O_4S$
Молекулярная масса ( $\text{г моль}^{-1}$ )	369,47
Температура (К)	100
Длина волны ( $\text{Å}$ )	1,54184
Кристаллическая система	триклинная
Пространственная группа	P1
Параметры элементарной ячейки	
$a=12,3348(4) \text{ Å}$	$\alpha = 64,033(4)^\circ$
$b=12,8343(6) \text{ Å}$	$\beta = 73,431(3)^\circ$
$c=14,1403(6) \text{ Å}$	$\gamma = 75,881(3)^\circ$
Объем элементарной ячейки ( $\text{Å}^3$ )	1910,47(15)
Формульные единицы ячейки, Z	4
Рассчитанная плотность ( $\text{г см}^{-3}$ )	1,285
Коэффициент поглощения ( $\text{мм}^{-1}$ )	1,728
F(000)	792
Размер кристалла ( $\text{мм}^3$ )	$0,25 \times 0,04 \times 0,02$
Отражения, используемые для измерения ячейки	16528
$\theta$ диапазон для измерения ячейки	$3,5080^\circ$ - $77,2950^\circ$
Общее количество собранных отражений	35826
Диапазоны индексов	$-15 \leq h \leq 15$ ; $-16 \leq k \leq 16$ ; $-17 \leq l \leq 17$
$\theta$ диапазон для сбора данных	$\theta_{\min}=3,552^\circ$ , $\theta_{\max}=77,648^\circ$
Полнота до $\theta_{\max}$	97,6%
Полнота до $\theta_{\text{full}}=67,684^\circ$	99,8%
Поправка на поглощение	мультискан
Диапазон коэффициента пропускания	0,659-1,000
Метод уточнения	полноматричный метод наименьших квадратов на $F^2$
Независимые отражения	12849 [ $R_{\text{int}}=0,0572$ , $R_\sigma = 0,0533$ ]
Отражения [ $I > 2\sigma(I)$ ]	11460
Отражения/ограничения/параметры	12849/3/954

Критерий согласия на $F^2$	$S=1,02$
Конечные остатки [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R=0,0607, R_w=0,1675$
Конечные остатки [все отражения]	$R=0,0658, R_w=0,1739$
Наибольшая разница пика и впадины ( $e \text{ \AA}^{-3}$ )	$0,640, -0,670$
Макс./средний сдвиг/среднеквадратическая погрешность	$0,000/0,000$
Определение абсолютной структуры	Параметр Флэка: $0,009(18)$ Параметр Хофта: $0,007(12)$ Покрытие Фриделя: $60,2\%$

ТАБЛИЦА 9

(R)-амисульприд Форма А XRPD (Фиг. 7B) Перечень пиков

2-Тета	Относительная высота
7,00	75
7,42	1,6
9,34	26,9
9,72	68,3
9,95	1,5
11,00	6,7
11,66	1,2
12,72	2,3
13,26	11,3
13,90	5,2
14,41	4,8
14,72	13,5
14,90	31
15,40	100
15,94	4
16,64	7,9
16,92	28
17,44	14,8
17,70	4
18,66	7,5
19,04	29,3

19,42	87
20,12	63,7
20,98	34,8
21,62	3,5
21,88	7,8
22,32	3,8
22,61	2,5
23,22	89,3
24,34	8,1
24,80	8,7
25,26	3
25,56	17
25,78	4,3
26,20	3,2
26,68	15,8
27,10	11,3
28,12	3,5
28,28	2,6
28,82	5,2
29,26	42,2
29,56	5,9
29,76	3,7
30,32	1,9
30,92	1,7
31,02	2,6
31,70	4,3
31,94	3,8
32,26	2,2
32,84	8,9
33,22	2,7
34,16	2,7
34,55	2,2
34,97	1,7
35,24	1,1

35,48	0,9
35,76	2,9
37,00	1,9
37,44	1,3
38,58	3,2
38,88	3,4
39,50	1,6
39,76	2,1
40,38	2,5
40,80	3,7
41,39	1,4
41,68	1,5
42,68	3,7
43,28	2,8
43,52	4,7

#### **Кристаллы (S)-амисульприда Формы А'**

Для определения структуры монокристалла бесцветная игла, имеющая приблизительные размеры  $0,25 \times 0,04 \times 0,02$  мм<sup>3</sup>, была установлена на полимерную петлю в произвольной ориентации. Предварительное обследование и сбор данных осуществляли на дифрактометре Rigaku SuperNova, оборудованном микрофокусной рентгеновской трубкой с медным анодом ( $\text{Cu K}\alpha = 1,54184 \text{ \AA}$ ) и гибридным пиксельным детектором Dectris Pilatus3 R 200K. Константы ячейки и матрица ориентации для сбора данных были получены путем уточнения методом наименьших квадратов с использованием установки углов 14943 отражений в диапазоне  $3,5170^\circ < \Theta < 77,9740^\circ$ . Данные собирали до максимального угла дифракции ( $2\Theta$ )  $156,71^\circ$ , при температуре 100 К. Всего было собрано 36278 отражений, из которых 12840 были уникальными. К данным были применены поправки Лоренца и на поляризацию. Коэффициент линейного поглощения составляет  $1,728 \text{ мм}^{-1}$  для излучения  $\text{Cu K}\alpha$ . Была применена эмпирическая коррекция поглощения с использованием CRYALISPRO (CrysAlisPro 1.171.38.41r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015)). Коэффициенты пропускания варьировались от 0,791 до 1,000. Интенсивности эквивалентных отражений были усреднены. Коэффициент согласия для усреднения составлял 5,83% на основе интенсивности.

Рассчитанная порошковая рентгеновская дифрактограмма была получена для  $\text{Cu}$ -излучения с использованием MERCURY и атомных координат, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из монокристаллической структуры (Macrae, CF et al., JJ Appl. Cryst., 2006, 39, 453-457). Должно быть понятно, что, поскольку данные по монокристаллу собираются при низких температурах (100 К), могут наблюдаться сдвиги

пиков между дифрактограммой, рассчитанной по данным при низкой температуре, и экспериментальными порошковыми рентгеновскими дифрактограммами, полученными при комнатной температуре, особенно при больших углах дифракции. Фиг. 17 показывает рассчитанную порошковую рентгеновскую дифрактограмму Формы А'.

В различных вариантах осуществления кристаллическая система кристаллов Формы А' (S)-амисульприда является триклинной, а пространственная группа представляет собой P1. Как показано на Фиг. 8С, под микроскопом твердые вещества состояли из двулучепреломляющих сферолитов длинных игл. Дальнейшие подробности параметров сбора кристаллических данных и кристаллографических данных показаны в Таблице 10, и перечень пиков экспериментальной XRPD на Фиг. 8В приведен в Таблице 11. Расчетная порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы А' показана на Фиг. 17.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (S)-(-)-амисульприда характеризуется рентгеновской дифракцией монокристалла с пространственной группой P1 и числом формульных единиц ячейки (Z) 4. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (S)-(-)-амисульприда имеет параметры элементарной ячейки: а около 12,4 Å, b около 12,8 Å, с около 14,1 Å, α около 64,2°, β около 73,6° и γ около 75,8°.

ТАБЛИЦА 10

(S)-Амисульприд Форма А'. Характеристики монокристалла и параметры сбора данных

Эмпирическая формула	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
Формула масса (г моль <sup>-1</sup> )	369,47
Температура (К)	100
Длина волны (Å)	1,54184
Кристаллическая система	триклинная
Пространственная группа	P1
Параметры элементарной ячейки	
a=12,3795(4) Å	α = 64,246(3)°
b=12,7526(4) Å	β = 73,598(3)°
c=14,1438(4) Å	γ = 75,797(3)°
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	1909,71(11)
Формульные единицы ячейки, Z	4
Рассчитанная плотность (г см <sup>-3</sup> )	1,285
Коэффициент поглощения (мм <sup>-1</sup> )	1,728
F(000)	792
Размер кристалла (мм <sup>3</sup> )	0,2 × 0,04 × 0,02
Отражения, используемые для	14943

измерения ячейки	
$\theta$ диапазон для измерения ячейки	$3,5170^\circ-77,9740^\circ$
Общее количество собранных отражений	36278
Диапазоны индексов	$-15 \leq h \leq 14; -16 \leq k \leq 16; -17 \leq l \leq 17$
$\theta$ диапазон для сбора данных	$\theta_{\min}=3,542^\circ, \theta_{\max}=78,355^\circ$
Полнота до $\theta_{\max}$	97,6%
Полнота до $\theta_{\text{full}}=67,684^\circ$	99,9%
Поправка на поглощение	мультискан
Диапазон коэффициента пропускания	0,791-1,000
Метод уточнения	полноматричный метод наименьших квадратов на $F^2$
Независимые отражения	12840 [ $R_{\text{int}}=0,0583, R_\sigma = 0,0539$ ]
Отражения [ $I > 2\sigma(I)$ ]	11066
Отражения/ограничения/параметры	12840/3/956
Критерий согласия на $F^2$	$S=1,08$
Конечные остатки [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R=0,0613, R_w=0,1732$
Конечные остатки [ все отражения ]	$R=0,0694, R_w=0,1817$
Наибольшая разница пика и впадины ( $e \text{ \AA}^{-3}$ )	0,470, -0,468
Макс./средний сдвиг/среднеквадратическая погрешность	0,000/0,000
Определение абсолютной структуры	Параметр Флэка: 0,008(18) Параметр Хофта: 0,019(12) Покрытие Фриделя: 58,8%

ТАБЛИЦА 11

(S)-амисульприд Форма А' XRPD (Фиг. 8B). Перечень пиков

2-Тета	Относительная высота
7,02	100
9,34	28
9,74	62
11,05	5,6
13,28	15,2

13,94	7,8
14,92	20
15,42	66,2
16,90	23,9
17,44	8,9
18,68	7,4
19,08	34,2
19,44	74,4
20,16	70
21,00	41,2
21,9	12
22,36	3,1
23,20	72,1
24,34	5,7
24,87	7
25,60	16,9
25,84	6,2
26,17	2,3
26,70	14,8
27,12	12,1
28,12	5,2
29,28	40,4
30,36	2,2
31,84	3,8
32,30	2,4
32,84	9
33,26	3,7
34,17	2,5
34,64	2
35,10	1,8
35,84	2,8
36,14	1,6
37,00	1,6
37,48	2,1

38,60	4,8
38,94	5,2
39,52	1,6
39,75	2,1
40,38	4,1
40,76	4,2
41,48	1,8
42,76	3,6
43,50	5,7
44,12	1,1

В различных вариантах осуществления кристаллическая Форма А (R)-амисульприда характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при двух или более из  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ , и термограммой DSC, имеющей пик при  $101\pm 3^\circ\text{C}$ . В различных предпочтительных вариантах осуществления термограмма DSC имеет единственный пик при  $101\pm 3^\circ\text{C}$ .

В различных вариантах осуществления кристаллическая Форма А (R)-амисульприда характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при двух или более из  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ , и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии по существу в соответствии с Фиг. 7А.

В различных вариантах осуществления кристаллическая Форма А' (S)-амисульприда характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при двух или более из  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ , и термограммой DSC, имеющей пик при  $101\pm 3^\circ\text{C}$ . В различных предпочтительных вариантах осуществления термограмма DSC имеет единственный пик при  $101\pm 3^\circ\text{C}$ .

В различных вариантах осуществления кристаллическая Форма А' (S)-амисульприда характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, при двух или более из  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ , и термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии по существу в соответствии с Фиг. 8А.

В различных вариантах осуществления кристаллические Формы А и А' энантиомерного амисульприда являются по существу негигроскопичными. В различных вариантах осуществления кристаллический (R)-амисульприд Формы А имеет максимальное изменение массы меньше чем около 2%, меньше чем около 1% или меньше чем около 0,5% в изотермах сорбции воды, как измерено методом динамической сорбции паров (DVS) при  $25^\circ\text{C}$  при сканировании в диапазоне относительной влажности 0-95%. В

различных вариантах осуществления кристаллический (S)-амисульприд Формы А' имеет максимальное изменение массы меньше чем около 2%, меньше чем около 1% или меньше чем около 0,5% в изотермах сорбции воды, как измерено методом динамической сорбции паров (DVS) при 25°C при сканировании в диапазоне относительной влажности 0-95%.

Фиг. 8D представляет изотерму сорбции воды, полученную методом динамической сорбции паров для 19,077 мг (S)-амисульприда кристаллической Формы А', и Таблица 12 представляет данные, графически представленные на Фиг. 8D. Как можно видеть, кристаллический (S)-амисульприд Формы А' является по существу негигроскопичным, демонстрируя максимальное изменение массы только 0,35%.

ТАБЛИЦА 12

(S)-амисульприд Форма А'. DVS изотерма сорбции воды Фиг. 8D

Относительная влажность %	Изменение массы (% масс.)	Время/шаг (мин)
0	0,00	60,72
10	0,03	33,25
20	0,05	31,89
30	0,07	32,20
40	0,09	31,53
50	0,11	31,95
60	0,13	31,87
70	0,16	31,10
75	0,18	31,28
80	0,19	31,43
90	0,25	31,97
95	0,34	32,77
95	0,35	36,47
90	0,28	31,35
80	0,17	32,11
75	0,16	31,01
70	0,14	31,50
60	0,11	32,10
50	0,08	32,12
40	0,07	31,41
30	0,05	62,67
20	0,03	32,05

10	0,01	31,00
1	-0,01	32,02

В различных аспектах представлены способы получения кристаллических полиморфов энантиомерного амисульприда Формы А и Формы А'. Различные варианты осуществления способов, описанных ниже, обеспечивают новые кристаллические формы, и различные варианты осуществления этих способов сами являются новыми.

Как используется в контексте способов по настоящему изобретению, термин “Форма А” или “Форма А'” относится к способу, который обеспечивает кристаллическую форму энантиомерного амисульприда, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в градусах 2-тета, по меньшей мере при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ; и предпочтительно с дополнительными пиками, выраженными в градусах 2-тета, при двух или более из:  $15,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $21,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,2 \pm 0,2^\circ$  и  $29,3 \pm 0,2^\circ$ ; и в различных предпочтительных вариантах осуществления имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму по существу в соответствии с Фиг. 7В в случае (R)-амисульприда и Фиг. 8В в случае (S)-амисульприда.

Получение высоких выходов специфической кристаллической формы и, таким образом, высокой чистоты этой кристаллической формы, часто ограничивается образованием аморфных продуктов и других кристаллических форм, которые могут быть, например, кинетически предпочтительными. Экспериментальным путем было обнаружено, что получение кристаллического энантиомерного амисульприда осложняется тем, что традиционные способы приводят к некристаллическому (аморфному) энантиомерному амисульприду, включая способы, которые обеспечивают кристаллический рацемический амисульприд.

Было обнаружено, что образование некоторых сольватов энантиомерного амисульприда в качестве промежуточных соединений с последующим преобразованием в свободное основание делает возможным выделение кристаллической формы энантиомерного амисульприда (имеющей порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в градусах 2-тета, по меньшей мере при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ), которая включает больше чем 90% по массе, больше чем 95% по массе, больше чем 97% по массе, больше чем 99% по массе; или больше чем 99,5% по массе исходного вещества энантиомерного амисульприда.

В различных вариантах осуществления способы получения кристаллического энантиомерного амисульприда, характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, по меньшей мере при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ , включают: (а) обеспечение либо (R)-амисульприда, либо (S)-амисульприда в качестве исходного вещества, где (R)-амисульприд обеспечивается в качестве исходного вещества, когда желаемым продуктом является кристаллический (R)-амисульприд, а (S)-амисульприд обеспечивается в качестве исходного вещества, когда желаемым продуктом является кристаллический (S)-амисульприд; (б) сольватирование исходного вещества с использованием первого

растворителя, где первый растворитель представляет собой карбонил-содержащее соединение, имеющее 5 атомов углерода или меньше; (с) высвобождение сольватированного исходного вещества из первого растворителя путем добавления второго растворителя, отличного от воды, для образования смеси с растворимостью исходного вещества меньше чем около 20% масс./масс.; и затем (d) выделение кристаллической формы исходного вещества, имеющей порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую пики, выраженные в градусах 2-тета, по меньшей мере при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ .

В различных вариантах осуществления способы начинаются с обеспечения либо (R)-амисульприда, либо (S)-амисульприда для получения, соответственно, кристаллического (R)-амисульприда или кристаллического (S)-амисульприда. Должно быть понятно, что существует много приемлемых способов для разделения энантиомеров амисульприда для обеспечения энантиомерного исходного вещества для способов по настоящему изобретению. Примеры 7 и 9 обеспечивают *in situ* способ для получения энантиомерно обогащенного амисульпридного исходного вещества.

Должно быть понятно, что энантиомерные амисульпридные исходные вещества по настоящему изобретению не обязательно являются кристаллическими и часто являются аморфными или представляют собой смесь аморфной и кристаллической формы. В дополнение к разделению энантиомеров из рацемического исходного вещества, подходящие энантиомерные исходные вещества для способов по настоящему изобретению также могут быть непосредственно синтезированы.

Должно быть понятно, что конечная хиральная чистота кристаллической формы исходного вещества ограничивается хиральной чистотой исходного вещества. Однако, в различных вариантах осуществления, было обнаружено, что способы обеспечивают кристаллическую форму исходного вещества, которая имеет хиральную чистоту, которая не меньше, чем хиральная чистота исходного вещества. Таким образом, в различных вариантах осуществления представленные способы получения кристаллического энантиомерного амисульприда (характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, по меньшей мере при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ) обеспечивают указанный кристаллический энантиомерный амисульприд, имеющий одно или несколько из следующего: хиральную чистоту больше чем около 90%, где исходное вещество имеет хиральную чистоту больше чем около 90%; хиральную чистоту больше чем около 95%, где исходное вещество имеет хиральную чистоту больше чем около 95%; хиральную чистоту больше чем около 97%, где исходное вещество имеет хиральную чистоту больше чем около 97%; хиральную чистоту больше чем около 99%, где исходное вещество имеет хиральную чистоту больше чем около 99%.

Неожиданно было обнаружено, что при правильном выборе первого растворителя может быть образован промежуточный сольват, который при последующем преобразовании в свободное основание может обеспечить амисульпридный продукт, где

больше чем 90% по массе, больше чем 95% по массе, больше чем 97% по массе, больше чем 99% по массе; или больше чем 99,5% по массе амисульпридного продукта находится в форме кристаллического энантиомерного амисульпридного исходного вещества, характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, по меньшей мере при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ .

Первый растворитель представляет собой карбонил-содержащее соединение, имеющее 5 атомов углерода или менее. Предпочтительно, первый растворитель имеет содержание воды менее 3% масс., более предпочтительно менее 1% масс. и более предпочтительно менее 0,5% масс. Было обнаружено, что избыток воды в первом растворителе мешает и даже может препятствовать правильной кристаллизации. Примеры такого большего карбонил-содержащего растворителя включают циклогексанон. В различных вариантах осуществления первый растворитель представляет собой альдегид, кетон или сложный эфир. В различных вариантах осуществления первый растворитель представляет собой этилацетат, пропилацетат или метилэтилкетон; и в различных предпочтительных вариантах осуществления первый растворитель представляет собой этилацетат.

В различных вариантах осуществления стадия сольватации включает подщелачивание; например, путем добавления водно-щелочного раствора. В различных вариантах осуществления добавляют щелочной раствор, достаточный для повышения pH до более чем 9,5, предпочтительно до около 10 и в различных вариантах от около 9,5 до около 11. В различных вариантах осуществления используют водные растворы карбоната калия. Следует понимать, что для подщелачивания можно использовать множество щелочных растворов, включая, но не ограничиваясь этим, карбонат калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п.

В различных вариантах осуществления стадия сольватации включает множество разделений между любой водной фазой и органической фазой системы растворителей стадии сольватации, что может быть результатом, например, подщелачивания; желаемые продукты предпочтительно разделяют в органической фазе. В различных вариантах осуществления систему водный/органический растворитель нагревают до  $30-40^\circ\text{C}$  для облегчения разделения.

В различных вариантах осуществления после подщелачивания органическую фазу концентрируют и добавляют стехиометрический избыток первого растворителя один или несколько раз, чтобы облегчить полное превращение в сольват. Кроме того, в различных вариантах осуществления повторное концентрирование и добавление первого растворителя облегчает получение концентрированного сольвата, содержащего менее чем около 1% масс. воды, менее чем около 0,7% масс. воды или менее чем около 0,4% масс. воды, как определено методом титрования по Карлу Фишеру.

В различных вариантах осуществления в реакционную смесь вносят затравочный кристалл желаемой кристаллической формы (например, затравка кристаллическим (S)-амисульпридом формы A', где желаемый продукт представляет собой кристаллический

(S)-амисульприд формы A') перед добавлением второго растворителя. В различных вариантах осуществления стадия сольватации включает образование суспензии, например, путем затравки реакционной смеси желаемой кристаллической формой и охлаждения реакционной смеси при температуре ниже примерно 40°C, в различных вариантах осуществления ниже примерно 30°C и предпочтительно ниже примерно 20°C.

После образования сольвата энантиомерного исходного вещества (т.е. сольвата (R)-амисульприда с первым растворителем или сольвата (S)-амисульприда с первым растворителем) сольват освобождают от энантиомерного исходного вещества с образованием свободного основания энантиомерного исходного вещества в условиях, которые обеспечивают возможность выделения кристаллического энантиомерного амисульприда, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, по меньшей мере при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ . В различных вариантах осуществления в реакционную смесь вносят затравочный кристалл желаемой кристаллической формы, (например, затравка кристаллическим (S)-амисульпридом Формы A', где желаемым продуктом является кристаллический (S)-амисульприд Формы A') перед добавлением второго растворителя. В различных вариантах осуществления стадия высвобождения включает охлаждение реакционной смеси до ниже примерно 40°C.

В контексте настоящей заявки, термин “сольватирование” относится к комбинации (R)-амисульприда или (S)-амисульприда с растворителем.

В контексте настоящей заявки термины “выделение” и “высвобождение” относятся к отделению желаемого продукта от среды, в которой он был образован или обнаружен. Например, разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе желаемого продукта.

В различных вариантах осуществления второй растворитель (отличный от воды) добавляют к смеси формы A с растворимостью исходного вещества меньше чем около 20% масс./масс.; меньше чем около 10% масс./масс.; или меньше чем около 5% масс./масс. Специалистам в данной области будет понятно, что в различных вариантах осуществления второй растворитель может считаться антирастворителем, поскольку он снижает растворимость смеси, что касается желаемого продукта. Должно быть понятно, что можно использовать множество различных соединений в качестве второго растворителя, включая, но не ограничивается этим, метил трет-бутиловый эфир, толуол, гептан, изопропанол и т.п. В различных вариантах осуществления второй растворитель представляет собой метил трет-бутиловый эфир (MtBE).

Ряд различных процедур можно использовать для выделения желаемой энантиомерной кристаллической формы исходного вещества. В различных вариантах осуществления стадия выделения включает одно или несколько из следующего: (a) добавление антирастворителя; (b) охлаждение смеси до ниже чем около 30°C, и в

различных вариантах осуществления между около 10°C и около 20°C; и (с) добавление затравочного кристалла R-энантиомера или S-энантиомера. В различных вариантах осуществления стадия выделения включает добавление антирастворителя и/или охлаждение реакционной смеси. В различных вариантах осуществления используются затравочные кристаллы желаемой кристаллической формы, и затравочные кристаллы могут быть получены специалистами в данной области с использованием указаний, представленных в настоящей заявке.

Например, Пример 11 раскрывает способы получения этилацетатного сольвата кристаллического (R)-амисульприда. Продукт этих примеров после сушки при температуре выше примерно 30°C десольватируется и превращается в кристаллы свободного основания кристаллического (R)-амисульприда формы А и в аморфный продукт. Аналогично, например, в примере 13 описан способ получения этилацетатного сольвата кристаллического (S)-амисульприда. Продукт этих примеров после сушки при температуре выше примерно 30°C десольватируется и превращается в кристаллы кристаллического свободного основания (S)-амисульприда Формы А' и аморфного. Хотя доля сольвата, которая превращается в Форму А или Форму А' в приведенных выше примерах, является низкой, этого достаточно для получения затравочных кристаллов.

В различных вариантах осуществления стадия выделения кристаллической формы включает затравку реакционной смеси желаемой кристаллической формой (например, затравку кристаллическим (S)-амисульпридом Формы А', где желаемый продукт является кристаллическим (S)-амисульпридом Формы А') до добавления второго растворителя, и в различных вариантах осуществления затем получают суспензию путем охлаждения реакционной смеси ниже примерно 40°C, в различных вариантах осуществления ниже примерно 30°C и предпочтительно ниже примерно 20°C.

В различных вариантах осуществления стадия выделения включает фильтрацию суспензии, включающей желаемую кристаллическую форму свободного основания энантиомерного амисульприда, промывку твердого остатка системой растворителей, включающей второй растворитель и первый растворитель, и сушку остатка. В различных вариантах осуществления масс./масс. соотношение второго растворителя и первого растворителя (второй растворитель:первый растворитель) больше чем около 1:9, и в различных вариантах осуществления между около 1:9 и около 4:1. В различных вариантах осуществления, где второй растворитель представляет собой MtBE, а первый растворитель представляет собой этилацетат, соотношение MtBe:этилацетат предпочтительно составляет около 3:1.

В различных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению для получения кристаллического энантиомерного амисульприда, характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, по меньшей мере при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ , включают перекристаллизацию. В Примерах представленные способы, которые не показывают стадию перекристаллизации, отмечены как образующие “неочищенное свободное

основание”, однако должно быть понятно, что эта номенклатура используется только для различения примеров.

Перекристаллизацию можно осуществить различными способами. В различных вариантах осуществления стадия перекристаллизации включает (а) растворение кристаллического энантиомерного амисульпридного вещества в растворе растворителя/антирастворителя; (b) охлаждение раствора, включающего исходное вещество и раствор растворителя/антирастворителя; и (с) добавление затравочного кристалла R или S энантиомерного амисульпридного вещества. В различных вариантах осуществления стадия растворения включает нагревание раствора до температуры выше чем 40°C и ниже чем около 70°C, предпочтительно между около 50°C и около 65°C и предпочтительно около 60°C

Можно использовать различные системы растворитель/антирастворитель. Например, в различных вариантах осуществления растворителем является ацетон, а антирастворителем является метил трет-бутиловый эфир. В различных вариантах осуществления растворителем является изопропанол (IPA), а антирастворителем является гептан. Как понятно специалистам в данной области техники, необходимо соблюдать осторожность при выборе системы растворитель/антирастворитель. Например, авторы изобретения обнаружили, что в системе IPA/гептан перед затравкой может образовываться вторая жидкая фаза, если отношение гептана к IPA превышает 1:1, что при добавлении большого избытка IPA затравочные кристаллы будут растворяться, а затем кристаллизуются после добавления гептанового антирастворителя и охлаждения, и что предпочтительное соотношение IPA:гептан:продукт составляет 36:32:32.

Неограничивающие примеры различных вариантов осуществления для получения кристаллического энантиомерного амисульприда Формы A и A', или характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики, выраженные в градусах 2-тета, по меньшей мере при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ , дополнительно проиллюстрированы и описаны в примерах 7, 8, 9 и 10.

Аспекты, варианты осуществления и особенности получения и характеристики кристаллических форм энантиомерного амисульприда могут быть дополнительно поняты из следующих примеров, которые не следует истолковывать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

#### **Примеры кристаллических форм энантиомерного амисульприда**

Должно быть понятно, что исходные вещества, представляющие собой энантиомерный амисульприд по настоящему изобретению, не обязательно являются кристаллическими и часто являются аморфными или представляют собой смесь аморфной и кристаллической формы. В дополнение к разделению энантиомеров из рацемического исходного вещества, подходящие энантиомерные исходные вещества для способов по настоящему изобретению также могут быть непосредственно синтезированы.

**Пример 7: Синтез R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание):** 150 г 4-

амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты и 2000 г ацетона помещали в колбу. Раствор охлаждали до  $-9^{\circ}\text{C}$  и в колбу добавляли 74,3 мл этилхлорформиата. Затем добавляли 88,9 мл 4-метилморфолина в течение 1 часа. Добавляли 81,4 г (R)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамина и смесь перемешивали в течение 16ч. Реакционную смесь затем концентрировали и добавляли 800 г воды и 300 г этилацетата. Смесь перемешивали и удаляли органический слой, который содержал исходное вещество R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид.

Раствор, содержащий исходное вещество, подщелачивали добавлением водного раствора 20% масс. карбоната калия и добавляли 2,5 л этилацетата. Водный слой удаляли. Органический слой промывали два раза водой и концентрировали досуха. Затем добавляли 800 г этилацетата и смесь концентрировали. Это повторяли один раз. Полученное масло растворяли в 800 г этилацетата и концентрировали до 600 мл. Раствор перемешивали при  $30^{\circ}\text{C}$ , и образовывалась суспензия. Полученную суспензию охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали. Добавляли 600 г метил трет-бутилового эфира и смесь перемешивали. Суспензию затем фильтровали, промывали 3:1 масс./масс. смесью метил трет-бутиловый эфир:этилацетат и сушили. Получали 165 г R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида в виде кристаллического твердого вещества.

**Пример 8: Перекристаллизация R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (кристаллической Формы А свободного основания):** 603,05 г R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (полученного по существу в соответствии с Примером 7) и 500,3 г изопропанола добавляли в колбу, снабженную магнитной мешалкой и пробкой. Колбу нагревали до  $40^{\circ}\text{C}$  с образованием раствора. Раствор затем очищали фильтрованием и переносили в реактор при  $40^{\circ}\text{C}$ , снабженный мешалкой, линией для подачи азота, термопарой и охлаждающей водой, с использованием 122,81 г изопропанола для промывки колбы и очищающего фильтра. Добавляли 603,2 г гептана и раствор перемешивали. Реактор охлаждали до температуры рубашки  $35^{\circ}\text{C}$  и в реактор добавляли по каплям 6,91 г изопропанола для получения прозрачного раствора. Раствор перемешивали и затем вносили в качестве затравки 972 мг R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (Форма А) и затем перемешивали. Реактор затем охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$  и затем перемешивали. Добавляли 1889,24 г гептана с использованием внешнего насоса. После перемешивания суспензию фильтровали, промывали смесью 15:85 масс./масс. изопропанол:гептан и сушили. Получали 531,7 г R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллической Формы А, имеющего хиральную чистоту больше чем 97% и химическую чистоту больше чем 99%, с выходом около 88%.

Спектр ЯМР R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, полученного в Примере 8, проиллюстрирован на Фиг. 9, и имеет следующие характеристики:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 1,12 (т, J=7,24 Гц,

3 Н) 1,26 (т, J=7,43 Гц, 3 Н) 1,56-1,76 (м, 3 Н) 1,84-1,94 (м, 1 Н) 2,15-2,29 (м, 2 Н) 2,59-2,66 (м, 1 Н) 2,81-2,90 (м, 1 Н) 3,08-3,29 (м, 4 Н) 3,70 (ддд, J=13,69, 7,24, 2,93 Гц, 1 Н) 3,94 (с, 3 Н) 5,53 (с, 2 Н) 6,22 (с, 1 Н) 8,06 (шир.д, J=4,70 Гц, 1 Н) 8,53 (с, 1 Н).

Что касается Фиг. 7А-7С, Фиг. 7А-7С представляют данные для R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, (R)-амисульприда, кристаллической Формы А, полученной в Примере 8. Фиг. 7А представляет термограмму DSC для кристаллической Формы А (R)-амисульприда, полученной в Примере 8; Фиг. 7В представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму для кристаллической Формы А (R)-амисульприда, полученной в Примере 8; и Фиг. 7С представляет снимок, полученный при помощи микроскопа, кристаллов кристаллической Формы А (R)-амисульприда, полученной в Примере 7.

**Пример 9: Синтез S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание):** 153 г 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты и 789 г ацетона помещали в колбу, снабженную магнитной мешалкой, термопарой и линией для подачи азота. Раствор охлаждали до  $-8^{\circ}\text{C}$  и затем в колбу добавляли 70,4 г этилхлорформиата. К колбе подсоединяли капельную воронку и добавляли по каплям 79,3 г 4-метилморфолина, поддерживая температуру ниже  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-8^{\circ}\text{C}$  и затем добавляли по каплям 55 г (S)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамина. Смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, нагревали до температуры окружающей среды и затем снова перемешивали при температуре окружающей среды с получением S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамидного исходного вещества. Реакционную смесь затем концентрировали до минимального объема и добавляли 822 г воды, затем 311 г этилацетата. Смесь перемешивали и органический слой удаляли. Раствор нагревали до  $35^{\circ}\text{C}$  и добавляли 755 г этилацетата и 326 г раствора 40% масс. карбоната калия (водн.). Смесь перемешивали, фазам давали разделиться и водный слой удаляли. Затем добавляли 296 г воды, смесь перемешивали, фазам давали разделиться и водный слой удаляли. Добавляли 302 г воды, смесь перемешивали, фазам давали разделиться и водный слой удаляли. Органический слой переносили в колбу с механической мешалкой, термопарой и линией для подачи азота. Органический слой концентрировали досуха и добавляли 531 г этилацетата. После перемешивания раствор концентрировали до 400 мл. Затем добавляли 305 г этилацетата и раствор концентрировали до 400 мл, и содержание воды составило 0,35% масс., определенное методом титрования по Карлу Фишеру. Раствор затем охлаждали до  $30^{\circ}\text{C}$  и вносили в качестве затравки 300 мг S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, и образовывалась суспензия. Раствор затем охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали и добавляли 495 г метил трет-бутилового эфира. Суспензию затем фильтровали, промывали смесью 3:1 масс./масс. метил трет-бутиловый эфир:этилацетат и сушили. Получали 160,7 г S-4-амино-N-[(1-этил-2-

пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида в виде кристаллического твердого вещества, с выходом около 74%.

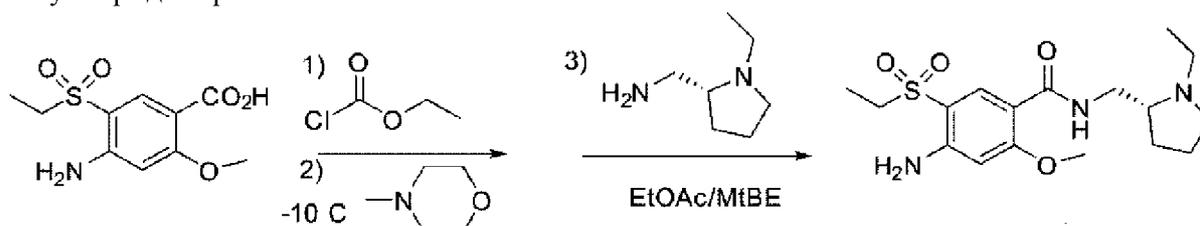
**Пример 10: Перекристаллизация: S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (кристаллической Формы А' свободного основания):** 300,19 г S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (полученного по существу в соответствии с Примером 9) и 240,2 г изопропанола добавляли в колбу, снабженную магнитной мешалкой и пробкой. Колбу нагревали до 40°C с образованием раствора. Раствор затем очищали фильтрованием и переносили в реактор при 40°C, снабженный мешалкой, линией для подачи азота, термопарой и охлаждающей водой, с использованием 59,8 г изопропанола для промывки колбы и очищающего фильтра. Добавляли 300,4 г гептана и раствор перемешивали. Реактор охлаждали до температуры рубашки 35°C и в реактор добавляли по каплям 6,91 г изопропанола для получения прозрачного раствора. Раствор перемешивали и затем вносили в качестве затравки 602 мг S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (Форма А') и затем перемешивали. Реактор затем охлаждали до 20°C и перемешивали. Добавляли 1399,86 г гептана с использованием внешнего насоса. После перемешивания суспензию фильтровали, промывали смесью 15:85 изопропанол:гептан и сушили. Получали 281,03 г S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллической Формы А', имеющего хиральную чистоту больше чем 97% и химическую чистоту больше чем 98%, с выходом около 91%.

Спектр ЯМР S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, полученного в Примере 10, проиллюстрирован на Фиг. 10, и имеет следующие характеристики: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ч/млн 1,12-1,23 (м, 6 H) 1,57-1,66 (м, 1 H) 1,68-1,80 (м, 2 H) 1,95 (дкв., J=12,18, 8,33 Гц, 1 H) 2,20-2,36 (м, 2 H) 2,68 (дтд, J=8,61, 6,26, 6,26, 3,91 Гц, 1 H) 2,91 (дкв., J=12,08, 7,32 Гц, 1 H) 3,12-3,27 (м, 3 H) 3,32-3,48 (м, 1 H) 3,60 (дд, J=13,30, 3,91 Гц, 1 H) 3,97 (с, 3 H) 6,49 (с, 1 H) 8,28 (с, 1 H).

Что касается Фиг. 8А-8С, Фиг. 8А-8С представляют данные для S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, (S)-амисульприда, кристаллической Формы А' полученной в Примере 10. Фиг. 8А представляет термограмму DSC для кристаллической Формы А' (S)-амисульприда, полученной в Примере 10; Фиг. 8В представляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму для кристаллической Формы А' (S)-амисульприда, полученной в Примере 10; и Фиг. 8С представляет снимок, полученный при помощи микроскопа, показывающий кристаллы кристаллической Формы А' (S)-амисульприда, полученной в Примере 10.

**Пример 11: Общий обзор получения R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида:** в обзоре, R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид Формы А можно получить в две стадии: Стадия 1 Получение неочищенного (R)-амисульприда; и Стадия 2

Перекристаллизация неочищенного (R)-амисульприда в кристаллический (R)-амисульприд Формы А.



Стадия 1, Примеры 11 и 12

Стадия 1, как правило, включает смешивание 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты с этилхлорформиатом и затем взаимодействие с (R)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамином с образованием R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида гидрохлорида. Другие связывающие реагенты, такие как метил, изопропил и изобутил хлорформиаты и диметокситриазинхлорид, также являются подходящими для осуществления реакции сочетания. Полученный продукт экстрагируют в воду и промывают этилацетатом. R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид гидрохлорид преобразовывают в свободное основание, растворяют в этилацетате и промывают основанием и водой. Этилацетатный раствор затем сушат и концентрируют. Этилацетатный сольват R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллизуется, и его преобразовывают в R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (неочищенное свободное основание) добавлением метил-трет-бутилового эфира. R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (неочищенное свободное основание) затем выделяют фильтрованием.



Стадия 2, Примеры 11 и 12

Стадия 2 как правило, включает растворение R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание) Стадии 1 в изопропанол и очистку фильтрованием. Изопропанольный раствор концентрируют, разбавляют н-гептаном и вносят Форму А в качестве затравки с получением кристаллов свободного основания R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида. Смесь затем охлаждают и фильтруют с получением кристаллического R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида по существу Формы А.

Должно быть понятно, что в процессе кристаллизации R-4-амино-N-[(1-этил-2-

пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида(неочищенное свободное основание) количество воды в этилацетатном растворителе влияет на кристаллизацию, и предпочтительно оно меньше чем 0,5%. Соответственно содержание воды предпочтительно контролируют в процессе дистилляции этилацетатного раствора, например, методом кулометрического титрования (по Карлу Фишеру). Например, в различных вариантах осуществления кулометрическое титрование (по Карлу Фишеру) осуществляли путем неводного титрования перхлорной кислотой, где приблизительно 300 мг образца, точно отвешенного, растворяли в около 50 мл ледяной уксусной кислоте и титровали 0,1 N раствором перхлорной кислоты и конечную точку определяли потенциометрически. Массу образца корректировали с учетом содержания воды и остаточного содержания растворителя перед расчетом данных анализа. Сушку выделенного твердого вещества также предпочтительно контролируют. В различных вариантах осуществления реакция Стадии 1 считается завершенной, когда количество 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в реакционной смеси меньше или равно 10 А% (где А% относится к %площади по данным ВЭЖХ) и/или когда количество 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в реакционной смеси меньше или равно 10 моль%.

**Пример 12: Подробный обзор получения R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида** **Формы А:** Стадия 1: К смеси 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в ацетоне при -10°C и этилхлорформиата добавляют 4-метилморфолин при такой скорости (экзотермическая реакция), чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже -5°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при -10°C и затем добавляют (R)-(1-этил пирролидин-2-ил)метанамин. После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь концентрируют и разбавляют водой и этилацетатом. Этилацетатный слой удаляют и водный слой подщелачивают карбонатом калия. Добавляют этилацетат и водный слой удаляют. Органический слой промывают водой два раза и концентрируют. Смесь разбавляют этилацетатом и концентрируют пока содержание воды в этилацетатном растворе не станет ниже 0,5%. В раствор при 31°C вносят в качестве затравки 1% масс. **Формы А** и перемешивают при температуре образования зародышей кристаллизации в течение 2 ч. Смесь охлаждают до 20°C и перемешивают в течение 1ч. Суспензию разбавляют метил трет-бутиловым эфиром (MtBE) и перемешивают в течение 2 ч при 20°C. Суспензию фильтруют и содержащую продукт лепешку промывают MtBE/этилацетатом. Мокрую лепешку сушат в вакууме при 40°C±5°C до постоянной массы с получением R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенный).

Стадия 2: Изопропанол и R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (неочищенный) смешивают вместе. Смесь нагревают до 50°C до достижения растворения и затем пропускают через фильтр. Фильтрат концентрируют и охлаждают до 40°C. Добавляют н-гептан и полученный раствор

охлаждают до 28°C и вносят в качестве затравки Форму А. Полученную суспензию охлаждают до 23°C и перемешивают в течение 1,5 ч при этой температуре. Снова добавляют н-гептан и суспензию перемешивают при 22°C в течение 13ч. Суспензию фильтруют и содержащую продукт лепешку промывают изопропанолом/н-гептаном. Мокрую лепешку сушат в вакууме при 40°C±5°C до постоянной массы с получением R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида Формы А.

Спектр ЯМР R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида Формы А, полученного способами Примеров 11 и 12, проиллюстрирован на Фиг. 11А, а Фиг. 11В представляет систему номеров, используемую для отнесений сигналов спектра Таблицы 13 на основании спектра ЯМР Фиг. 11А, где следующие символы используются в Таблице 13: с: синглет, д: дублет, шир.с: широкий синглет, шир.д широкий дублет, ддд: дублет дублетов дублетов, т: триплет, кв.: квадруплет; м: мультиплет, тт: триплет триплетов; дкв.: дублет квадруплетов.

ТАБЛИЦА 13

Отнесение сигналов <sup>1</sup>H спектра ЯМР Фиг. 11А

Углерод (см. Фиг. 11В)	Химический сдвиг	Детальное определение
1	1,19-1,20	т, J=7,24 Гц, 3 Н
2	3,02-3,08	кв., J=7,43 Гц, 2 Н
5	6,28	с, 1 Н
8	8,45	с, 1 Н
10a, b	3,18-3,23 3,60-3,66	ддд, J=13,50, 4,89, 2,74 Гц, 1 Н ддд, J=13,69, 7,04, 2,74 Гц, 1 Н
11	2,53-2,64	м, 1 Н
12a, b	1,52-1,59 1,79-1,85	м, 1 Н м, 1 Н
13	1,64-1,69	м, 2 Н
14a, b	2,09-2,15 3,12-3,17	м, 1 Н м, 1 Н
15a, b	2,18-2,21 2,74-2,81	м, 1 Н дкв., J=11,93, 7,37 Гц, 1 Н
16	1,04-1,06	т, J=7,04 Гц, 3 Н
17	3,88	с, 3 Н
18	5,71	с, 2 Н
19	8,05-8,07	шир. дд, J=7,04, 2,35 Гц, 1 Н

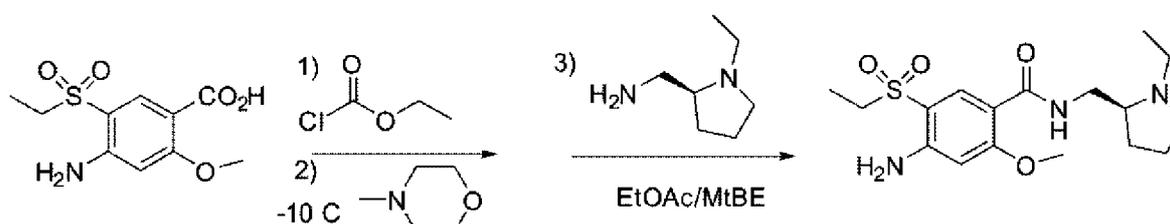
$^{13}\text{C}$  спектр ЯМР R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида Формы А, полученный способами Примеров 11 и 12, проиллюстрирован на Фиг. 12А, а Фиг. 12В представляет систему номеров, используемую для отнесений сигналов спектра Таблицы 14 на основании  $^{13}\text{C}$  спектра ЯМР Фиг. 12А.

ТАБЛИЦА 14

Отнесение сигналов  $^{13}\text{C}$  спектра ЯМР Фиг. 12А

Химический сдвиг (ч/млн)	Отнесение (см. Фиг. 12В)
7,15	1
49,45	2
112,24	3
111,83	4
98,53	5
162,44	6
150,84	7
136,04	8
164,17	9
41,29	10
62,14	11
28,39	12
22,82	13
53,54	14
47,82	15
14,14	16
56,03	17

**Пример 13: Общий обзор получения S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида:** В обзоре, S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид Формы А' можно получить в две стадии: Стадия 1 Получение неочищенного (S)-амисульприда; и Стадия 2 Перекристаллизация неочищенного (S)-амисульприда в кристаллический (S)-амисульприд Формы А'.



## Стадия 1, Примеры 13 и 14

Стадия 1 как правило, включает взаимодействие 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты с этилхлорформиатом и затем добавление (S)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамина с образованием S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида гидрохлорида. Полученный продукт экстрагируют в воду и промывают этилацетатом. S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид гидрохлорид преобразовывают в свободное основание добавлением водного раствора карбоната калия, растворяют в этилацетате и промывают водой. Этилацетатный раствор сушат и концентрируют. Этилацетатный сольват S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллизуется, и его десольватируют добавлением метил-трет-бутилового эфира. S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (неочищенное свободное основание) выделяют фильтрованием.



## Стадия 2, Примеры 13 и 14

Стадия 2 как правило, включает растворение S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание) в изопропанолe и фильтрование раствора. Изопропанольный раствор концентрируют, разбавляют н-гептаном и вносят в качестве затравки Форму А' с получением суспензии S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида. Смесь охлаждают и фильтруют с получением кристаллического S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида по существу Формы А'.

Должно быть понятно, что в процессе кристаллизации S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание) количество воды в этилацетатном растворителе влияет на кристаллизацию, и оно предпочтительно меньше чем 0,5%. Соответственно содержание воды предпочтительно контролируют в процессе дистилляции этилацетатного раствора, например, методом кулометрического титрования (по Карлу Фишеру). Например, в различных вариантах осуществления кулометрическое титрование (по Карлу Фишеру) осуществляли путем неводного титрования перхлорной кислотой, где приблизительно 300 мг образца, точно отвешенного, растворяли в около 50 мл ледяной уксусной кислоты и титровали 0,1 N раствором перхлорной кислоты и конечную точку определяли потенциометрически. Массу образца корректировали с учетом содержания воды и остаточного содержания растворителя перед расчетом данных анализа. Сушку

выделенного твердого вещества также предпочтительно контролировали. В различных вариантах осуществления реакция Стадии 1 считается завершенной, когда количество 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в реакционной смеси меньше или равно 10 А% (где А% относится к %площади по данным ВЭЖХ) и/или когда количество 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в реакционной смеси меньше или равно 10 моль%.

**Пример 14: Подробный обзор получения S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида Формы А':** Стадия 1: К раствору 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в ацетоне при  $-10^{\circ}\text{C}$  добавляют этилхлорформиат. Добавляют 4-метилморфолин при такой скорости (экзотермическая реакция), чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже  $-5^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при  $-10^{\circ}\text{C}$  и затем добавляют (S)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамин. После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь концентрируют и разбавляют водой и этилацетатом. Этилацетатный слой удаляют и водный слой подщелачивают карбонатом калия. Затем добавляют этилацетат и водный слой удаляют. Органический слой промывают водой два раза и концентрируют. Смесь разбавляют этилацетатом и концентрируют пока содержание воды в этилацетатном растворе не станет ниже 0,5%. В раствор при  $31^{\circ}\text{C}$  вносят затравку 1% масс. S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида Формы А' и перемешивают при температуре образования зародышей кристаллизации в течение 2 ч. Смесь охлаждают до  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 1ч. Суспензию затем разбавляют метил трет-бутиловым эфиром (MtBE) и перемешивают в течение 2 ч при  $20^{\circ}\text{C}$ . Суспензию затем фильтруют и содержащую продукт лепешку промывают MtBE/этилацетатом. Мокрую лепешку сушат в вакууме при  $40^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  до постоянной массы с получением S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенный).

Стадия 2: К S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамиду (неочищенный) добавляют изопропанол и смесь нагревают до  $50^{\circ}\text{C}$  до достижения растворения. Полученный раствор затем пропускают через фильтр. Фильтрат концентрируют и охлаждают до  $40^{\circ}\text{C}$ . Затем добавляют н-гептан и полученный раствор охлаждают до  $28^{\circ}\text{C}$  и вносят затравку. Полученную суспензию охлаждают до  $23^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 1,5 ч при этой температуре. Снова добавляют н-гептан и суспензию перемешивают при  $22^{\circ}\text{C}$  в течение 13ч. Суспензию затем фильтруют и содержащую продукт лепешку промывают изопропанолом/н-гептаном. Мокрую лепешку сушат в вакууме при  $40^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  до постоянной массы с получением S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида по существу Формы А'.

Спектр ЯМР S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида Формы А', полученного способами Примеров 13 и 14, проиллюстрирован на Фиг. 13А, а Фиг. 13В представляет систему номеров, используемую для отнесения сигналов спектра Таблицы 15 на основании спектра ЯМР Фиг. 13А, где

следующие обозначения используются в Таблице 15: с: синглет, д: дублет, шир.с: широкий синглет, шир.д: широкий дублет, ддд: дублет дублетов дублетов, т: триплет, кв.: квадруплет; м: мультиплет, тт: триплет триплетов; дкв.: дублет квадруплетов.

ТАБЛИЦА 15

Отнесение сигналов  $^1\text{H}$  спектра ЯМР Фиг. 13

Углерод (см. Фиг. 13В)	Химический сдвиг	Детальное определение
1	1,21-1,25	т, J=7,43 Гц, 3 Н
2	3,05-3,11	Кв., J=7,30 Гц, 2 Н
5	6,20	с, 1 Н
8	8,50	с, 1 Н
10a, b	3,22-3,26 3,64-3,70	ддд, J=13,69, 4,89, 2,93 Гц, 1 Н ддд, J=13,69, 7,04, 2,74 Гц, 1 Н
11	2,57-2,61	м, 1 Н
12a, b	1,57-1,64 1,83-1,88	м, 1 Н м, 1 Н
13	1,66-1,72	м, 2 Н
14a, b	2,12-2,16 3,13-3,18	м, 1 Н м, 1 Н
15a, b	2,19-2,23 2,79-2,84	м, 1 Н дкв., J=12,13, 7,43 Гц, 1 Н
16	1,07-1,11	т, J=7,24 Гц, 3 Н
17	3,91	с, 3 Н
18	5,51	шир.с, 2 Н
19	8,02-8,03	шир.д, J=5,1 Гц, 1 Н

$^{13}\text{C}$  спектр ЯМР S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида Формы А', полученного способами Примеров 13 и 14, проиллюстрирован на Фиг. 14А, а Фиг. 14В обеспечивает систему номеров, используемую для отнесений сигналов спектра Таблицы 16 на основании  $^{13}\text{C}$  спектра ЯМР Фиг. 14А.

ТАБЛИЦА 16

Отнесение сигналов  $^{13}\text{C}$  спектра ЯМР Фиг. 14А

Химический сдвиг (м.д.)	Отнесение (см. Фиг. 14 В)
7,23	1
49,67	2
112,81	3

112,30	4
98,44	5
162,41	6
150,54	7
136,35	8
164,05	9
41,31	10
62,23	11
28,43	12
22,90	13
53,63	14
47,89	15
14,23	16
56,00	17

Хотя изобретение было описано со ссылкой на конкретный вариант осуществления, настоящее описание не должно толковаться в ограничительном смысле. Очевидно, что изобретение, описанное таким образом, можно варьировать разными способами. Такие изменения не должны рассматриваться как отступление от сущности и объема настоящего изобретения, и все такие модификации, альтернативы и эквиваленты, как должно быть очевидно специалистам в данной области техники, предназначены для включения в объем следующей формулы изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Фармацевтическая композиция, включающая:  
количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 85 мг и около 600 мг, в расчете на массу свободного основания; и  
количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 15 мг и около 100 мг, в расчете на массу свободного основания;  
при энантиомерном соотношении (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда между около 65:35 и около 88:12, в расчете на массу свободного основания.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 75:25 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 80:20 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания.
4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 85:15 в расчете на массу свободного основания.
5. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая:  
количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 170 мг и около 340 мг, в расчете на массу свободного основания; и  
количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли между около 30 мг и около 60 мг, в расчете на массу свободного основания.
6. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая:  
количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 170 мг, в расчете на массу свободного основания; и  
количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 30 мг, в расчете на массу свободного основания.
7. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая:  
количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 340 мг, в расчете на массу свободного основания; и  
количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 60 мг, в расчете на массу свободного основания.
8. Фармацевтическая композиция по п. 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, составляет от около 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг или 700 мг, в расчете на массу свободного основания.
9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, находится между около 200 мг и около 600 мг, в расчете на массу свободного основания.
10. Фармацевтическая композиция по п. 1, где объединенное количество (R)-(+)-

амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, находится между около 200 мг и около 400 мг, в расчете на массу свободного основания.

11. Фармацевтическая композиция по п. 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, составляет от около 200 мг в расчете на массу свободного основания.

12. Фармацевтическая композиция по п. 1, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, составляет от около 400 мг в расчете на массу свободного основания.

13. Фармацевтическая композиция по п. 1, где (R)-(+)-амисульприд представляет собой кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической Формы А; и (S)-(-)-амисульприд представляет собой кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической Формы А'.

14. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%.

15. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину больше чем около 10 минут.

17. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину между около 15 минут и около 45 минут.

18. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением REM сна на величину между около 15 минут и около 30 минут.

19. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей,

эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося латентным периодом до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут.

20. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося латентным периодом до наступления REM сна на величину больше чем около 30 минут.

21. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

22. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося уменьшением общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 6,5%.

23. Фармацевтическая композиция по п. 1, включающая объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, эффективное для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 30% и около 50%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM) на величину между около 15 минут и около 45 минут.

24. Фармацевтическая композиция, включающая неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и где количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда в композиции является эффективным для обеспечения у субъекта после введения:

занятости допаминовых D2 рецепторов между около 20% и около 60%; и подавления времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется одним или более из следующего:

уменьшение REM сна на величину больше чем около 10 минут, латентный период до наступления REM сна на величину больше чем около 20 минут, или

уменьшение общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше чем около 5%.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, где занятость допаминовых D2 рецепторов составляет от около 30% до около 50%.

26. Фармацевтическая композиция по п. 24, где уменьшение REM сна составляет от

около 15 минут до около 45 минут.

27. Фармацевтическая композиция по п. 24, где латентный период до наступления REM сна продлевается на величину, больше чем около 30 минут.

28. Фармацевтическая композиция по п. 24, где общее время REM сна относительно общего времени сна уменьшается на величину, больше чем около 6,5%.

29. Фармацевтическая композиция по п. 24, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет от около 85:15 в расчете на массу свободного основания.

30. Фармацевтическая композиция по п. 24, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, составляет от около 100 мг до около 700 мг в расчете на массу свободного основания.

31. Фармацевтическая композиция, включающая неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, в количествах, эффективных для обеспечения у субъекта после введения:

ингибирования активности D2 дофамина и активности 5-HT7 серотонина у указанного субъекта таким образом, что отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 2 до около 6.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 3 до около 5.

33. Фармацевтическая композиция по п. 31, где отношение константы ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора к константе ингибирования допаминового D2 рецептора составляет около 4.

34. Фармацевтическая композиция по п. 31, где константа ингибирования допаминового D2 рецептора находится в пределах от около 11 нМ до около 20 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора находится в пределах от около 40 нМ до около 85 нМ.

35. Фармацевтическая композиция по п. 31, где константа ингибирования допаминового D2 рецептора составляет около 17 нМ, а константа ингибирования серотонинового 5-HT7 рецептора составляет около 66 нМ.

36. Фармацевтическая композиция по п. 31, где композиция представлена в твердой пероральной лекарственной форме, включающей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, где общее объединенное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет от около 20% до около 40% от общей массы фармацевтической композиции; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов включают:

наполнитель, составляющий от около 30% до около 55% от общей массы фармацевтической композиции; и

разрыхлитель, составляющий от около 15% до около 30% от общей массы фармацевтической композиции.

38. Жидкая фармацевтическая композиция, включающая:

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов; и

водный раствор, включающий неравную смесь (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли, с объединенным количеством между около 5 мг/мл и около 200 мг/мл, где соотношение (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда находится в пределах от около 65:35 до около 88:12 в расчете на массу свободного основания.

39. Способ лечения психического расстройства у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-38.

40. Способ по п. 39, где психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

41. Способ по п. 39, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD).

42. Способ по п. 39, где психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство со смешанными признаками (MDD)-MF).

43. Способ по п. 39, где психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию (TRD).

44. Способ по п. 39, где психическое расстройство представляет собой одно или несколько из шизофрении и негативных симптомов шизофрении.

45. Способ по п. 39, где психическое расстройство представляет собой шизоаффективное расстройство.

46. Способ по п. 39, где психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

47. Способ по п. 39, где психическое расстройство представляет собой биполярную депрессию.

48. Способ по п. 39, где способ лечения лечит два или более из шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

49. Способ по п. 39, где композицию вводят один раз в день.

50. Способ лечения биполярной депрессии, включающий введение один раз в день субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, включающей:

количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 170 мг в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 30 мг в расчете на массу свободного основания.

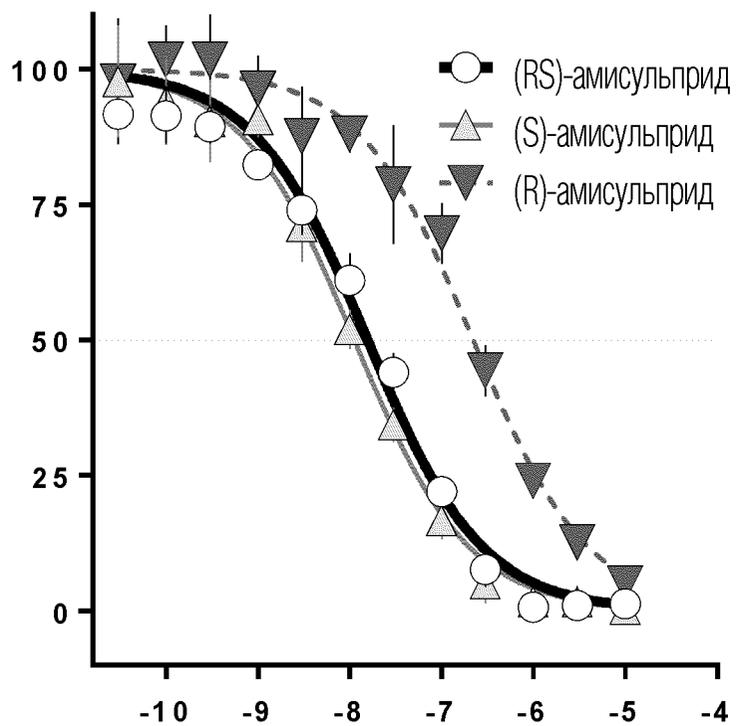
51. Способ лечения биполярной депрессии, включающий введение один раз в день

субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, включающей:

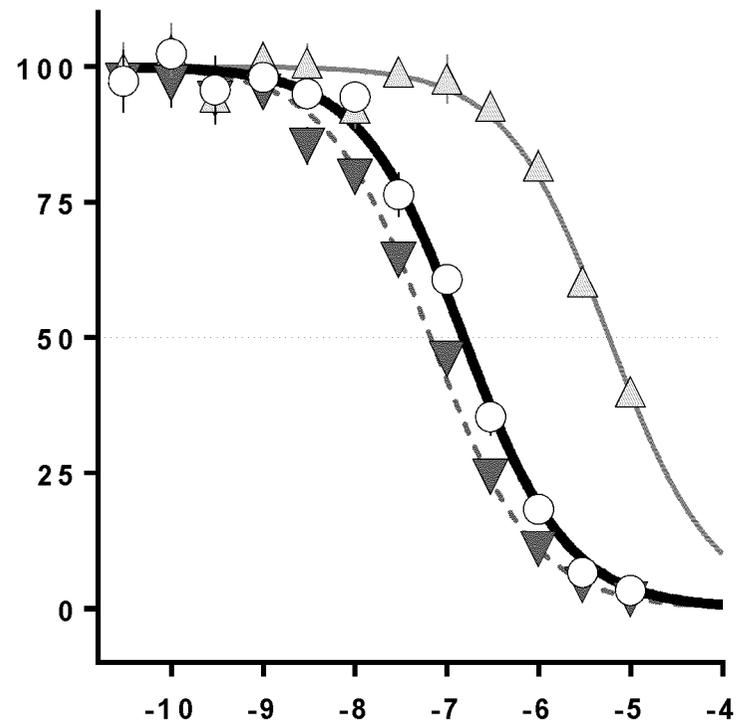
количество (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 340 мг в расчете на массу свободного основания; и

количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли около 60 мг в расчете на массу свободного основания.

52. Способ ингибирования активности D2 допамина и активности 5-HT7 серотонина у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества неравной смеси (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли.

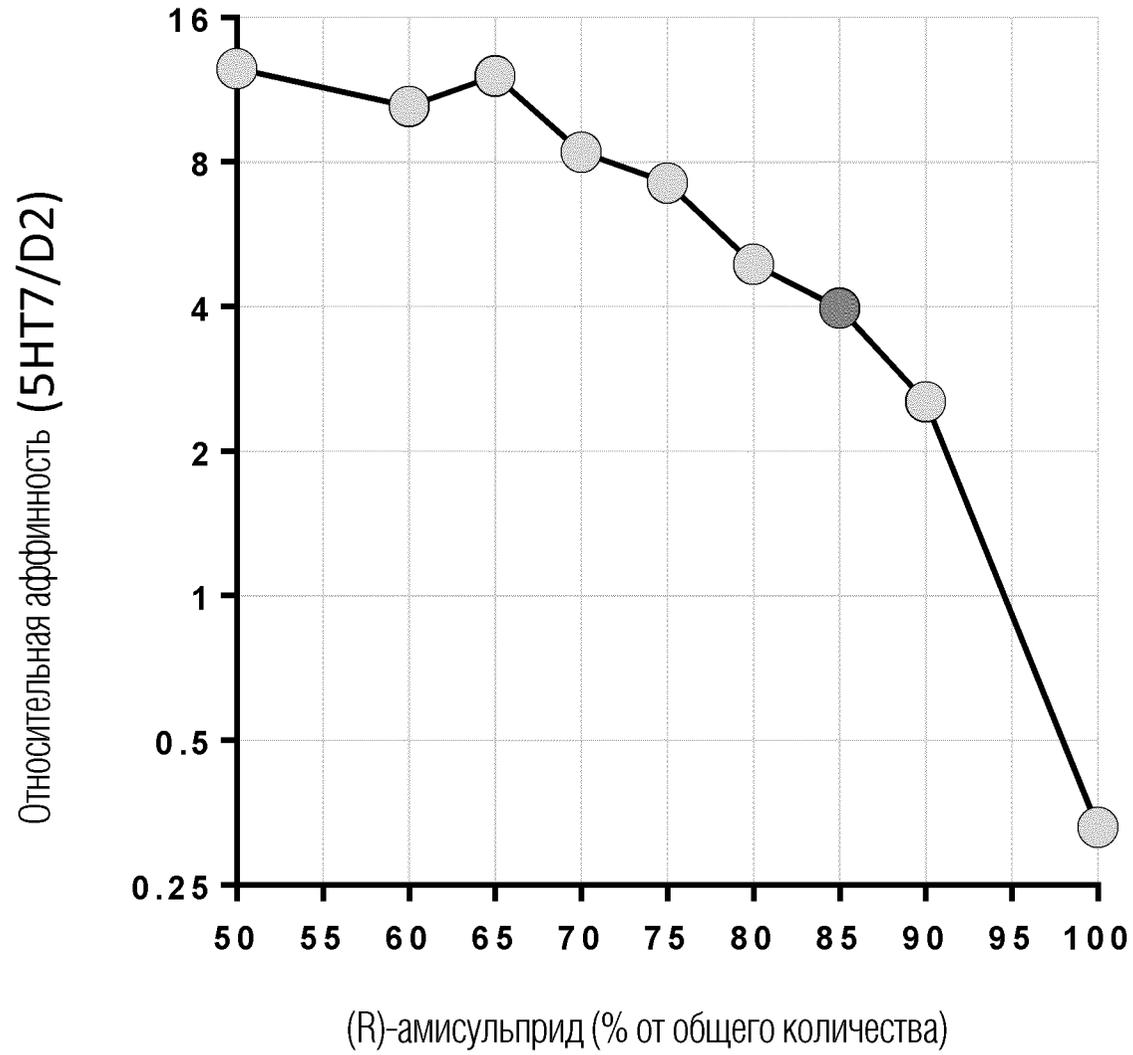


ФИГ. 1А

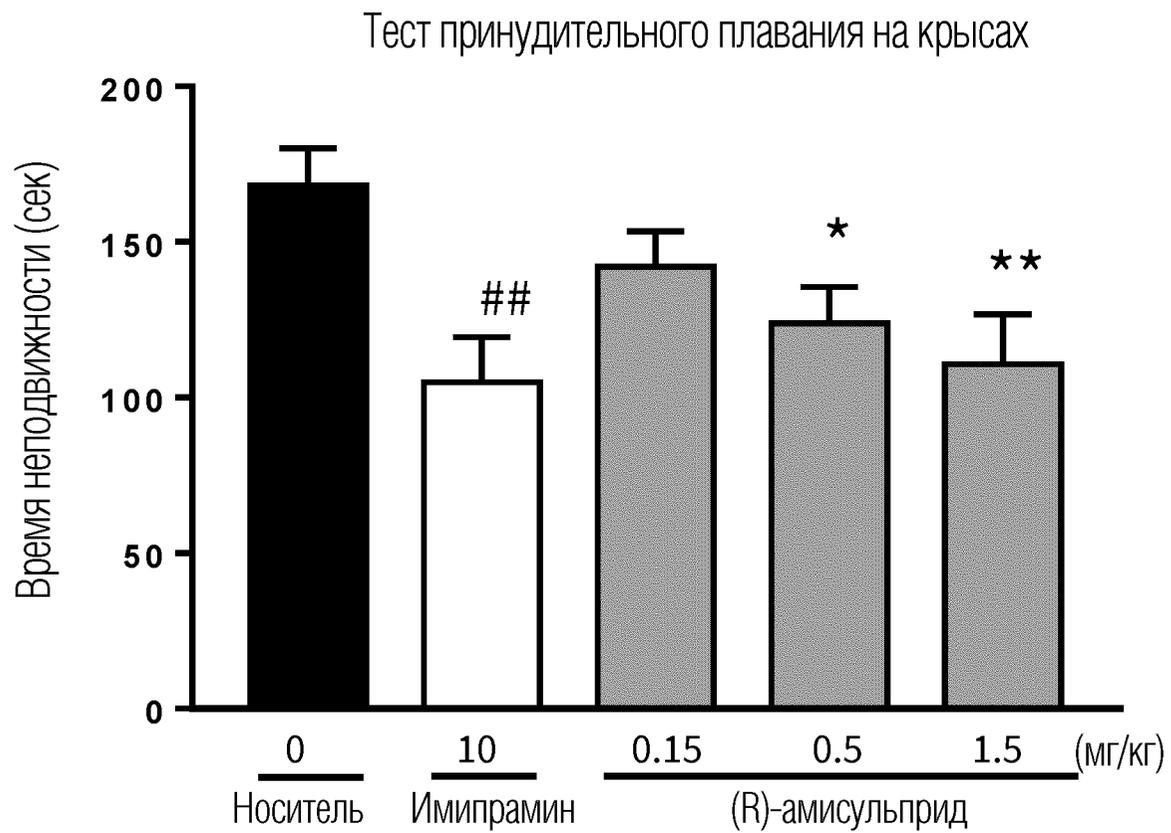


ФИГ. 1В

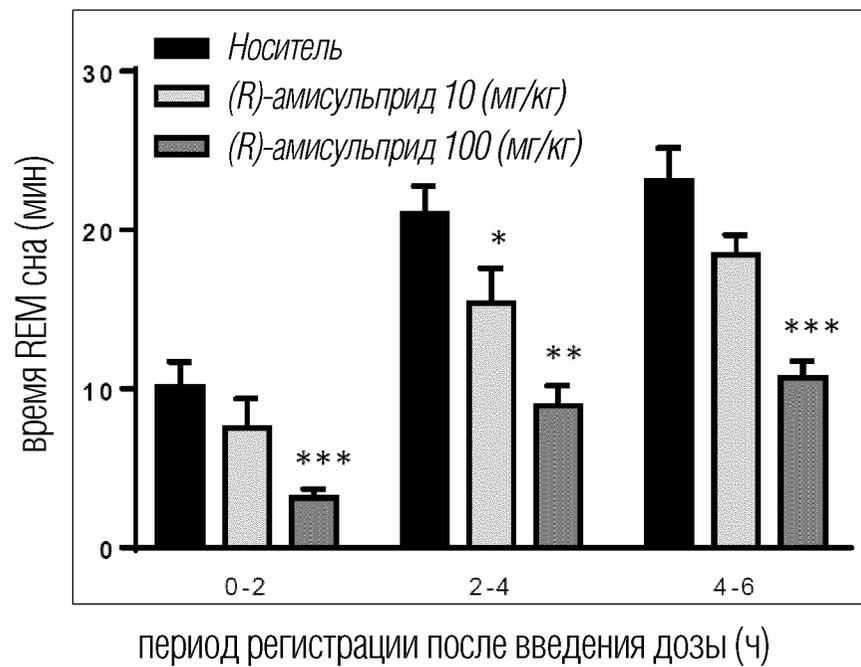
Отношения аффинностей  
K5-HT7 Ki (nM) / D2 Ki (nM)



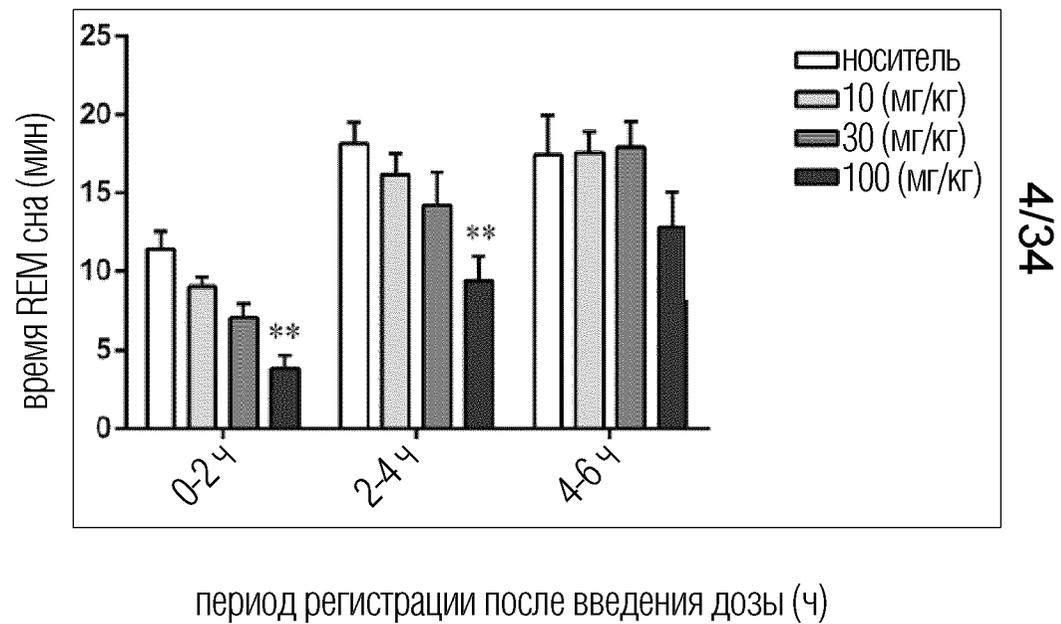
ФИГ. 1С



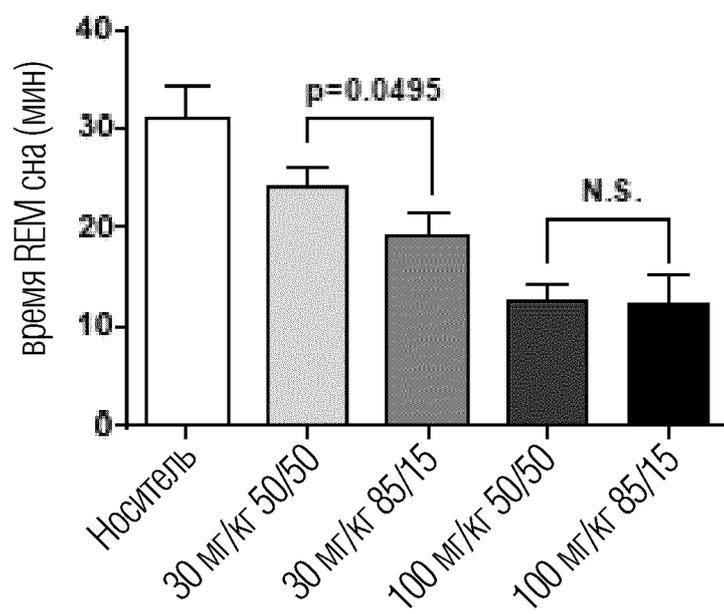
ФИГ. 2



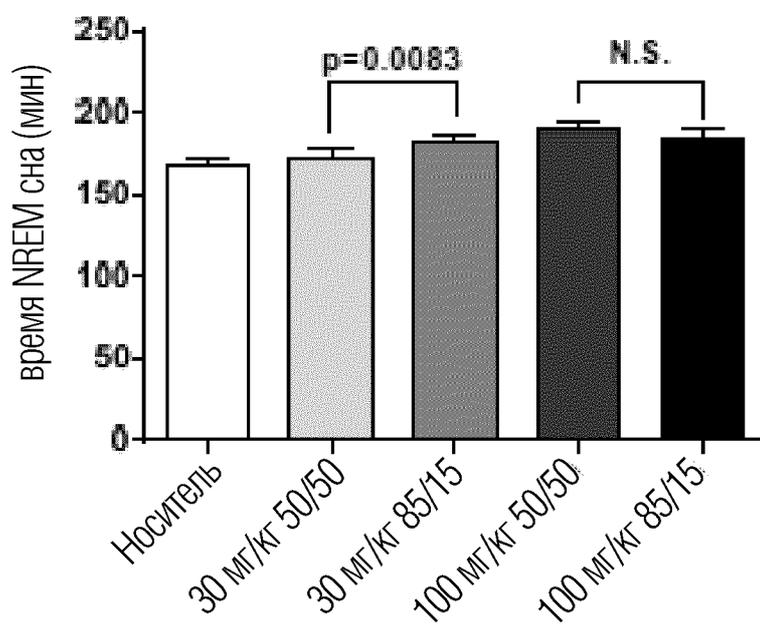
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В

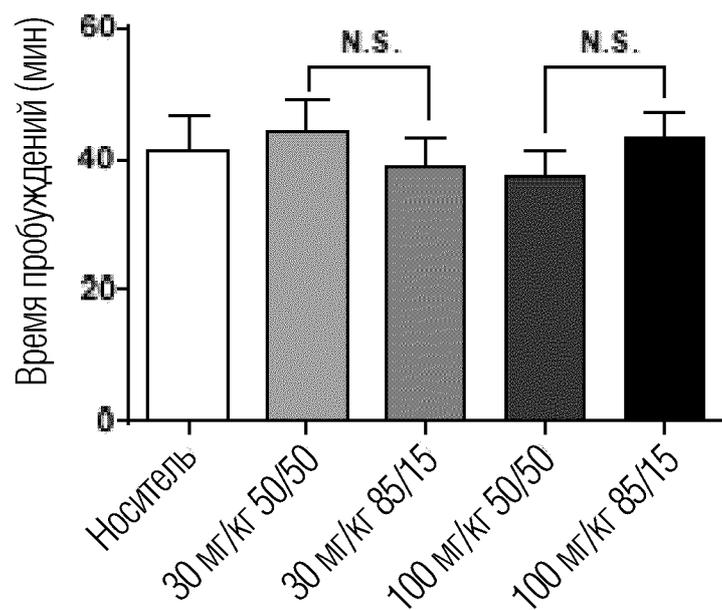


ФИГ. 3С

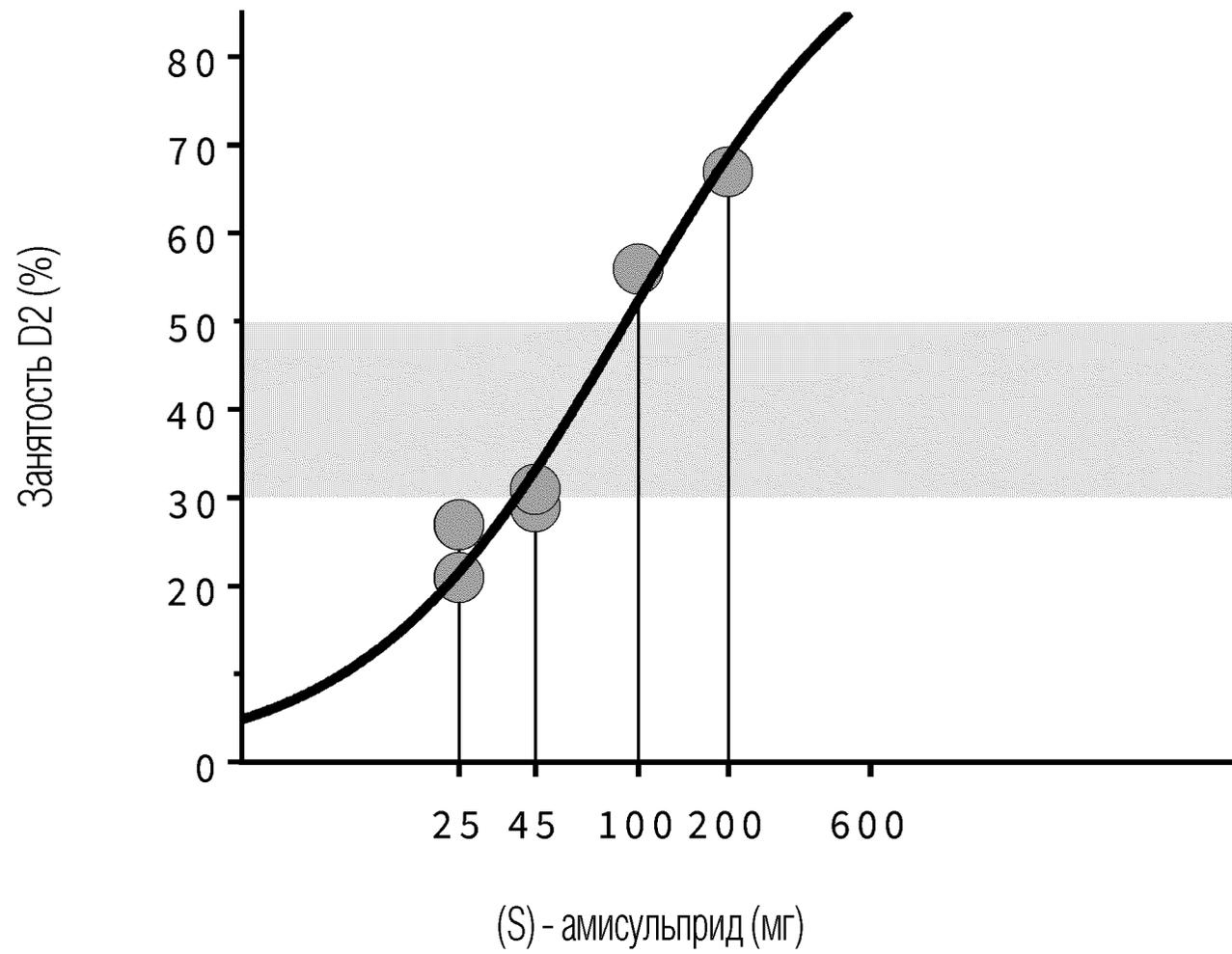


ФИГ. 3D

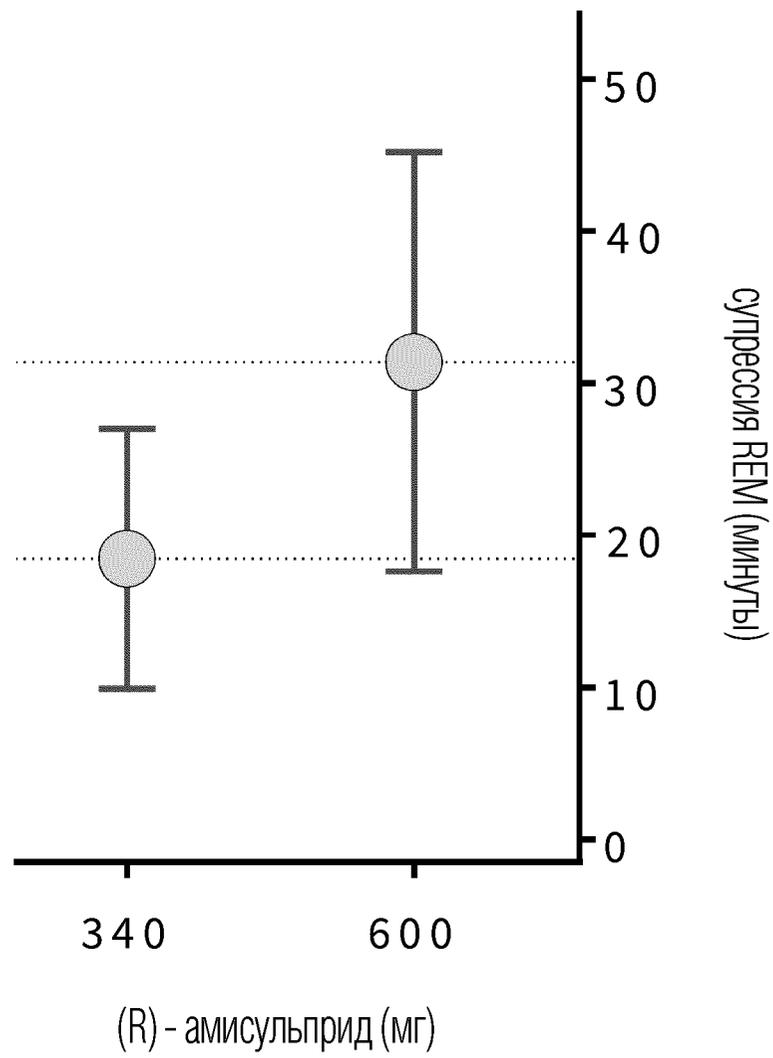
7/34



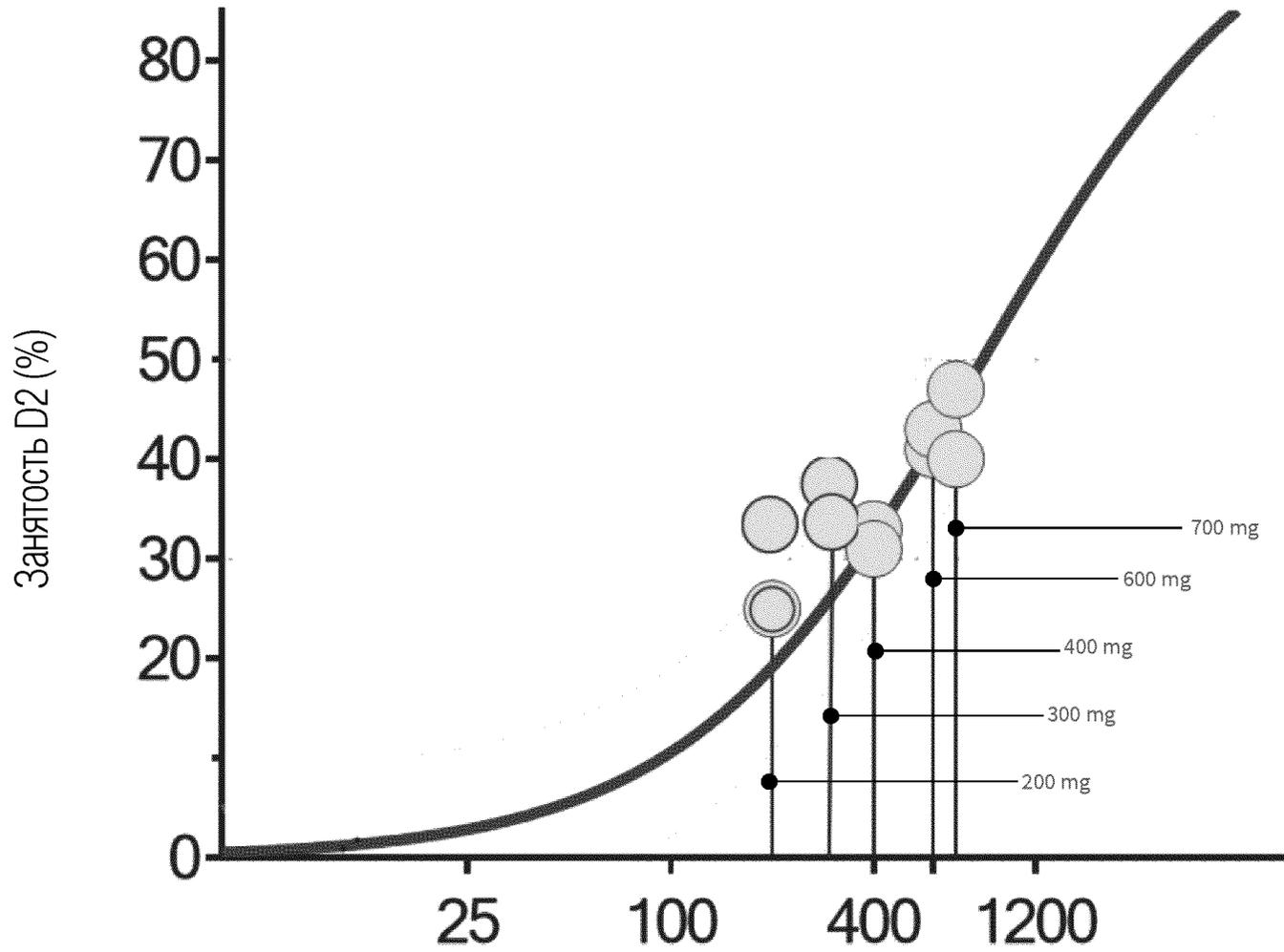
ФИГ. 3Е



ФИГ. 4

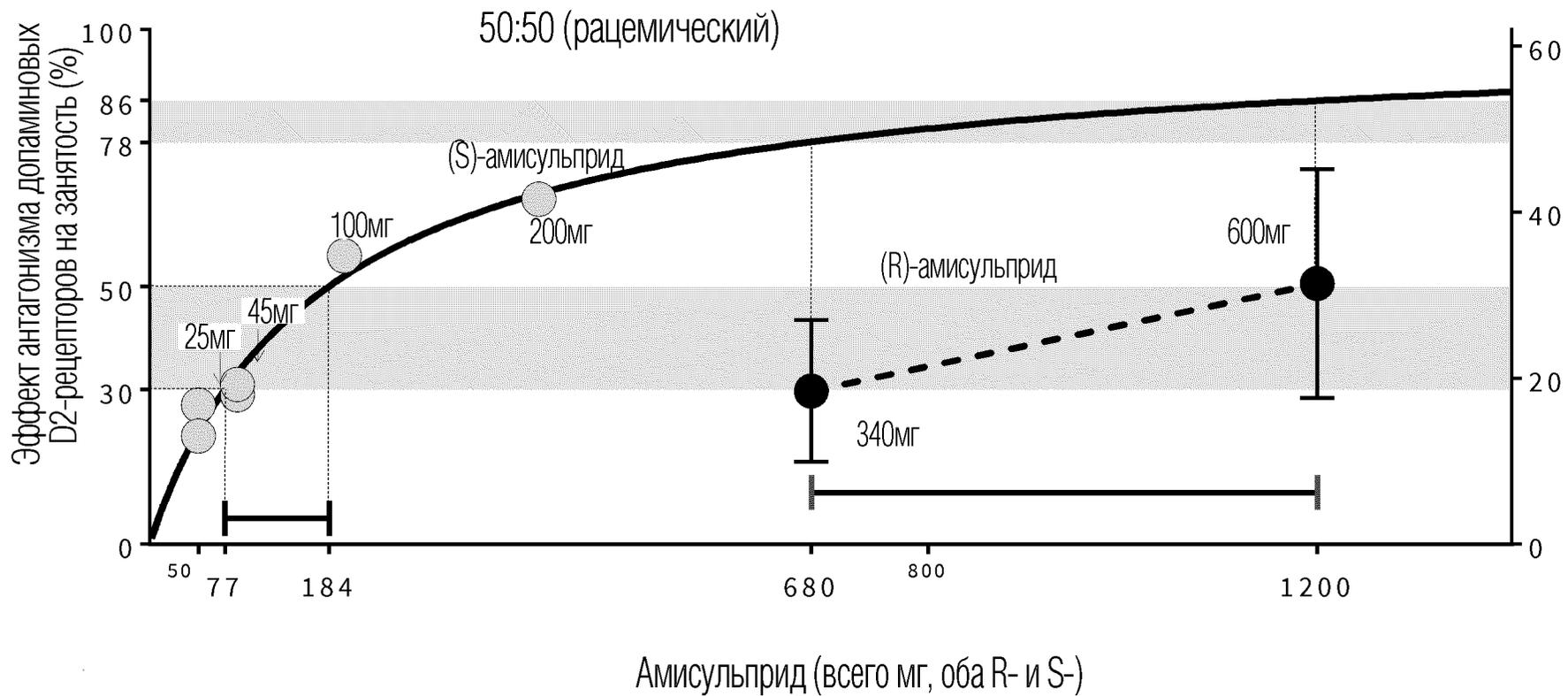


ФИГ. 5



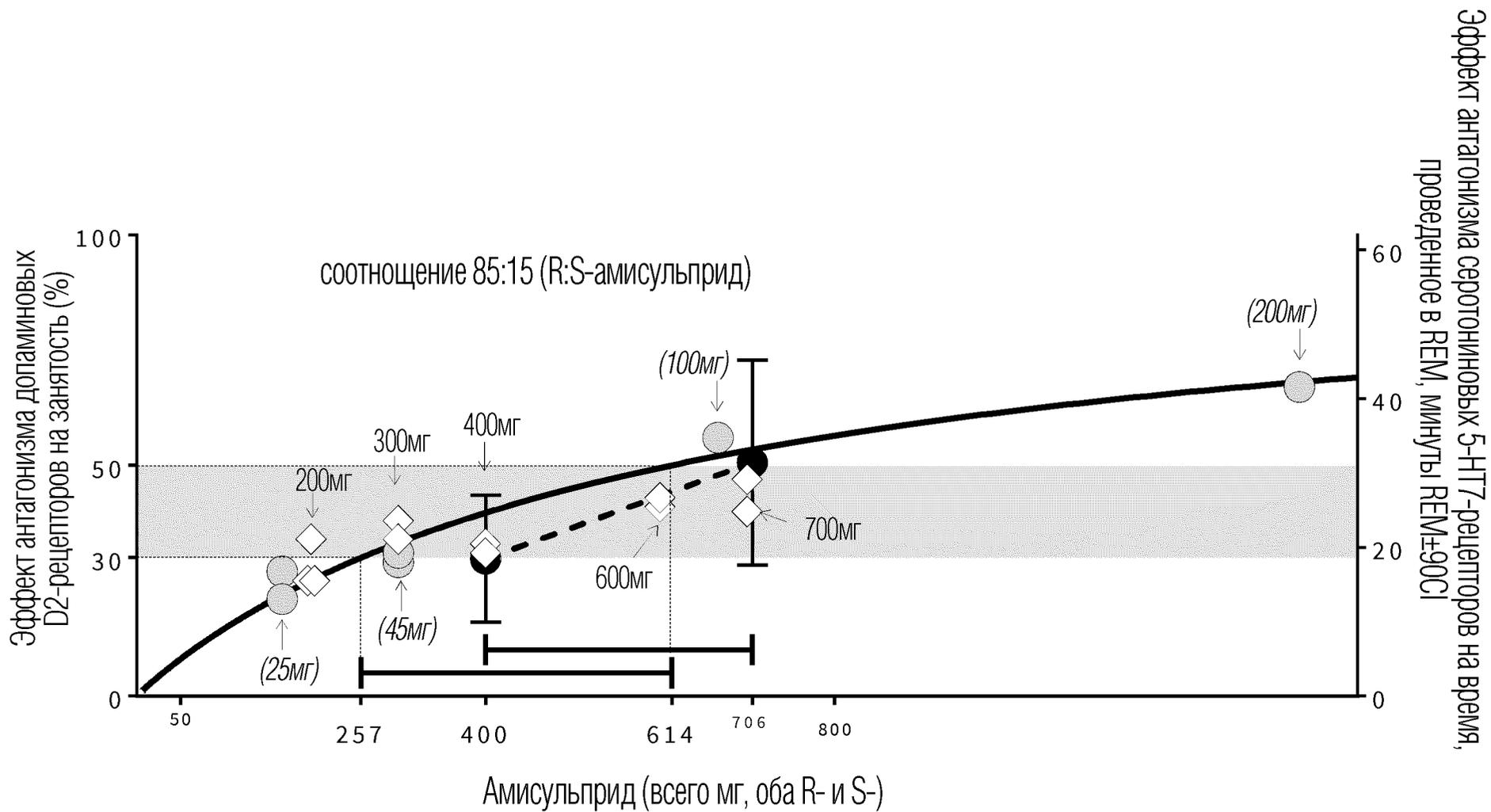
дозировка 85:15 смеси

ФИГ. 6А



Эффект антагонизма серотониновых 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов на время, проведенное в REM, минуты REM±90СИ

ФИГ. 6В

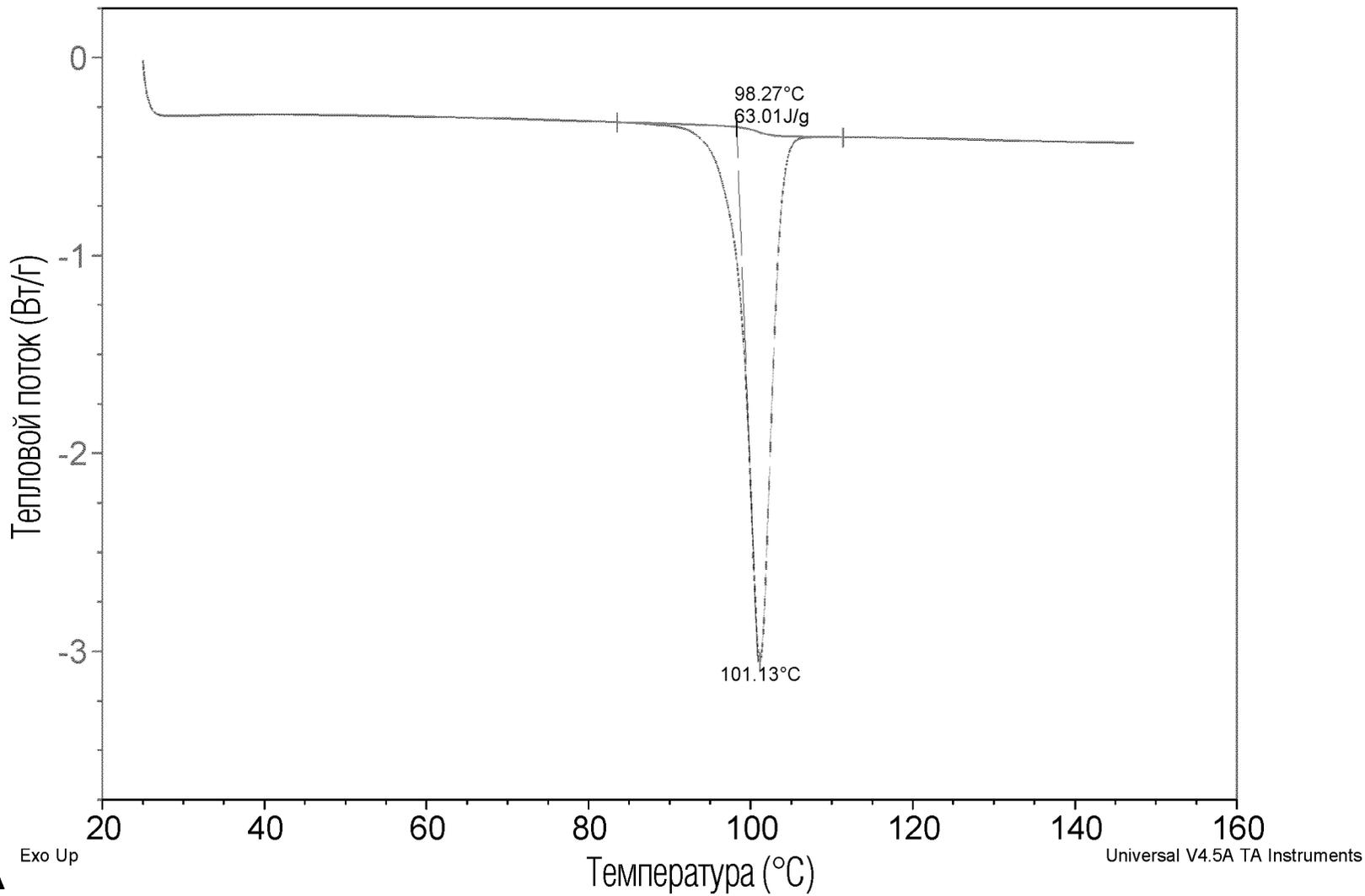


ФИГ. 6С

Size: 3.0700 mg  
Method: Ramp

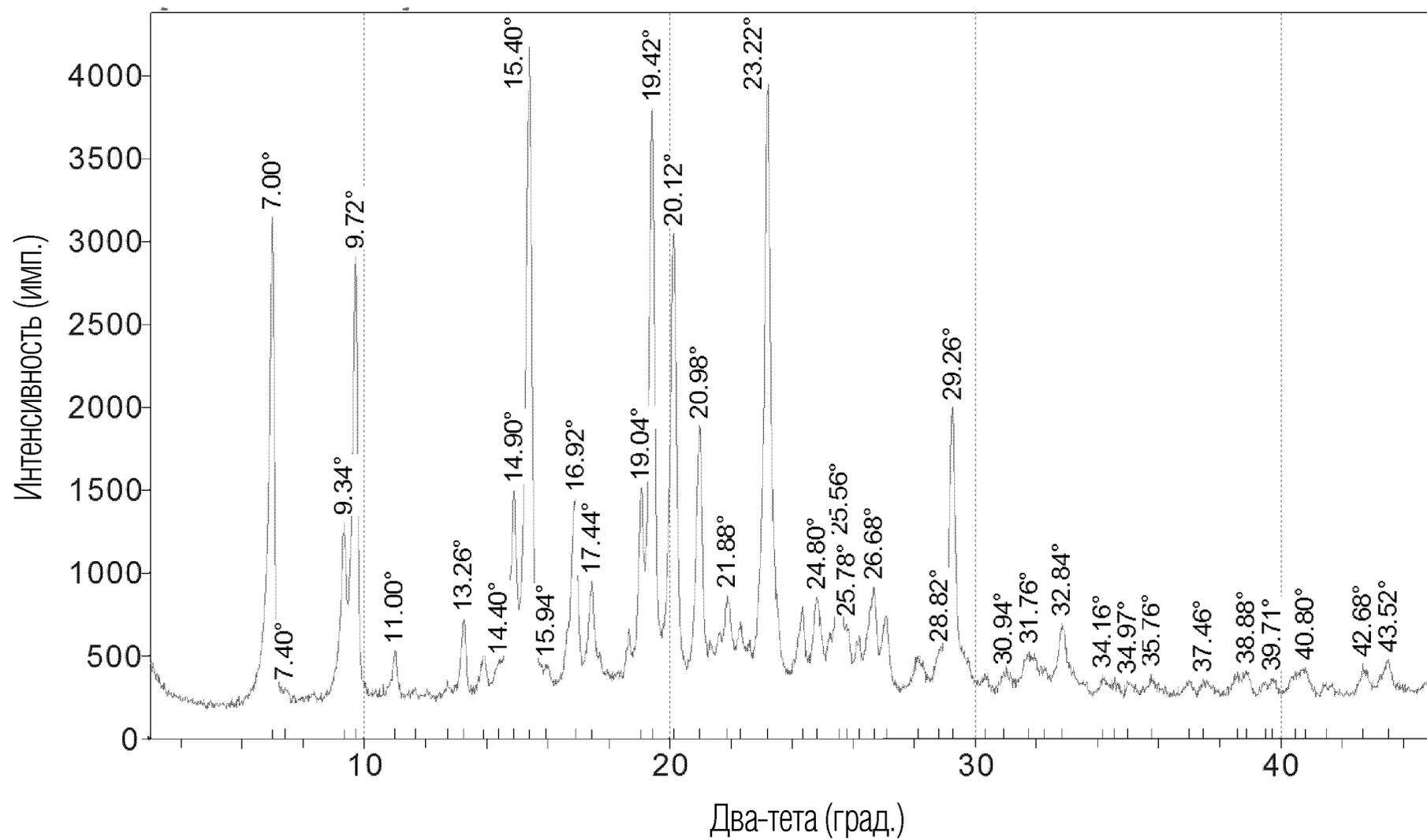
DSC

Instrument: DSC Q100 V24.11 Build 124



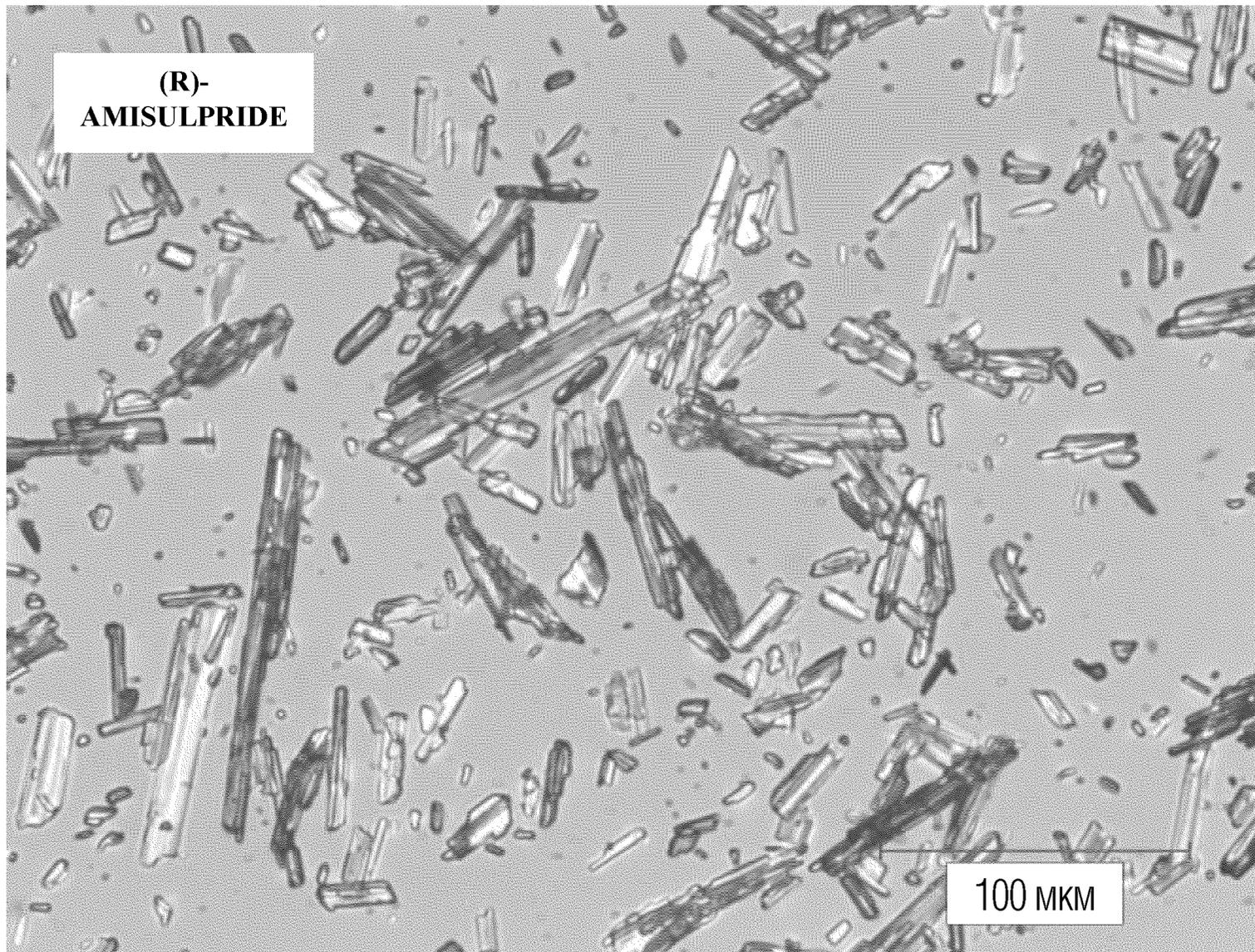
ФИГ. 7А

Exo Up



ФИГ. 7В

**(R)-  
AMISULPRIDE**



100  $\mu$ M

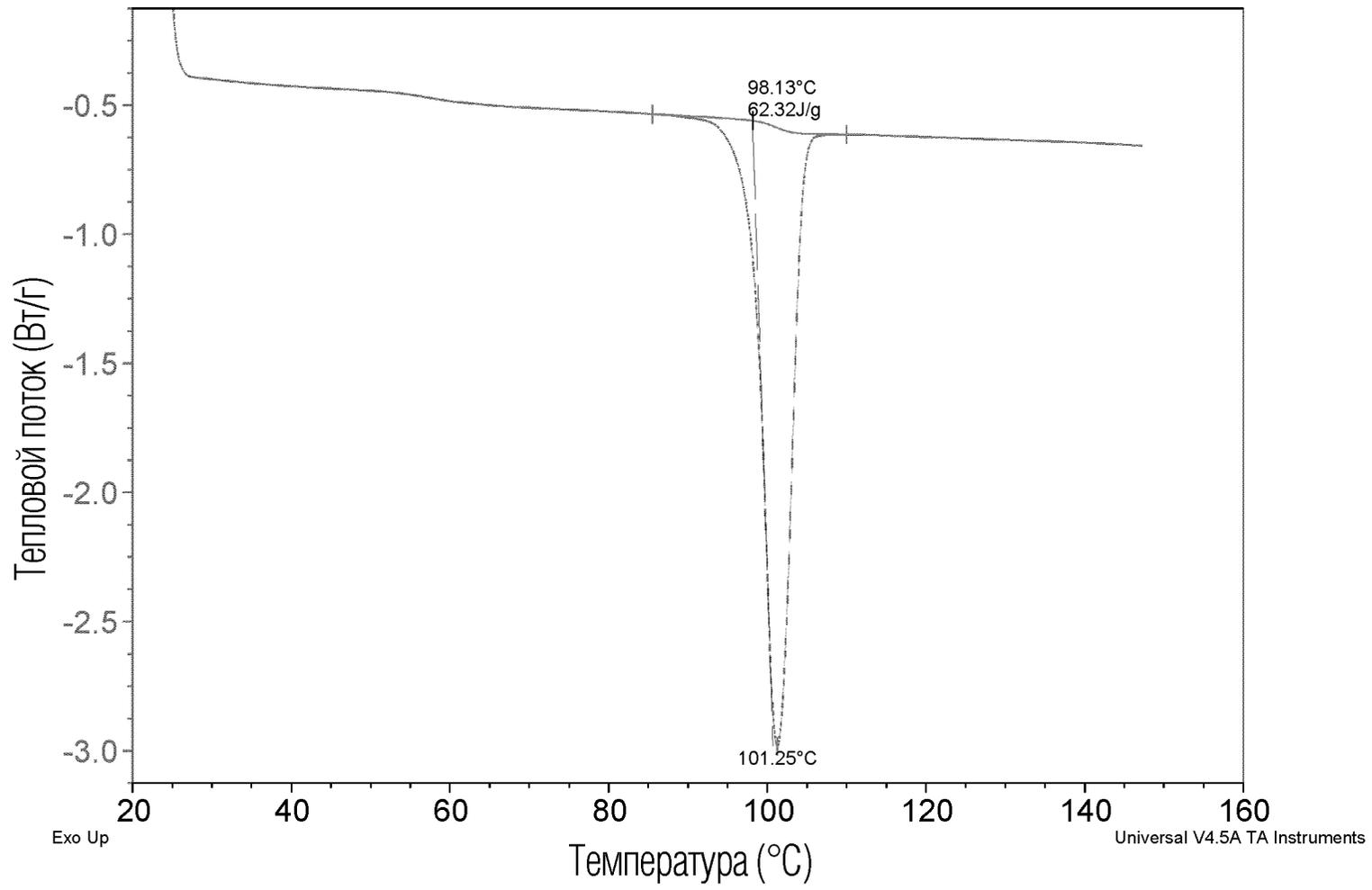
15/34

ФИГ. 7С

Size: 2.2000 mg  
Method: Ramp

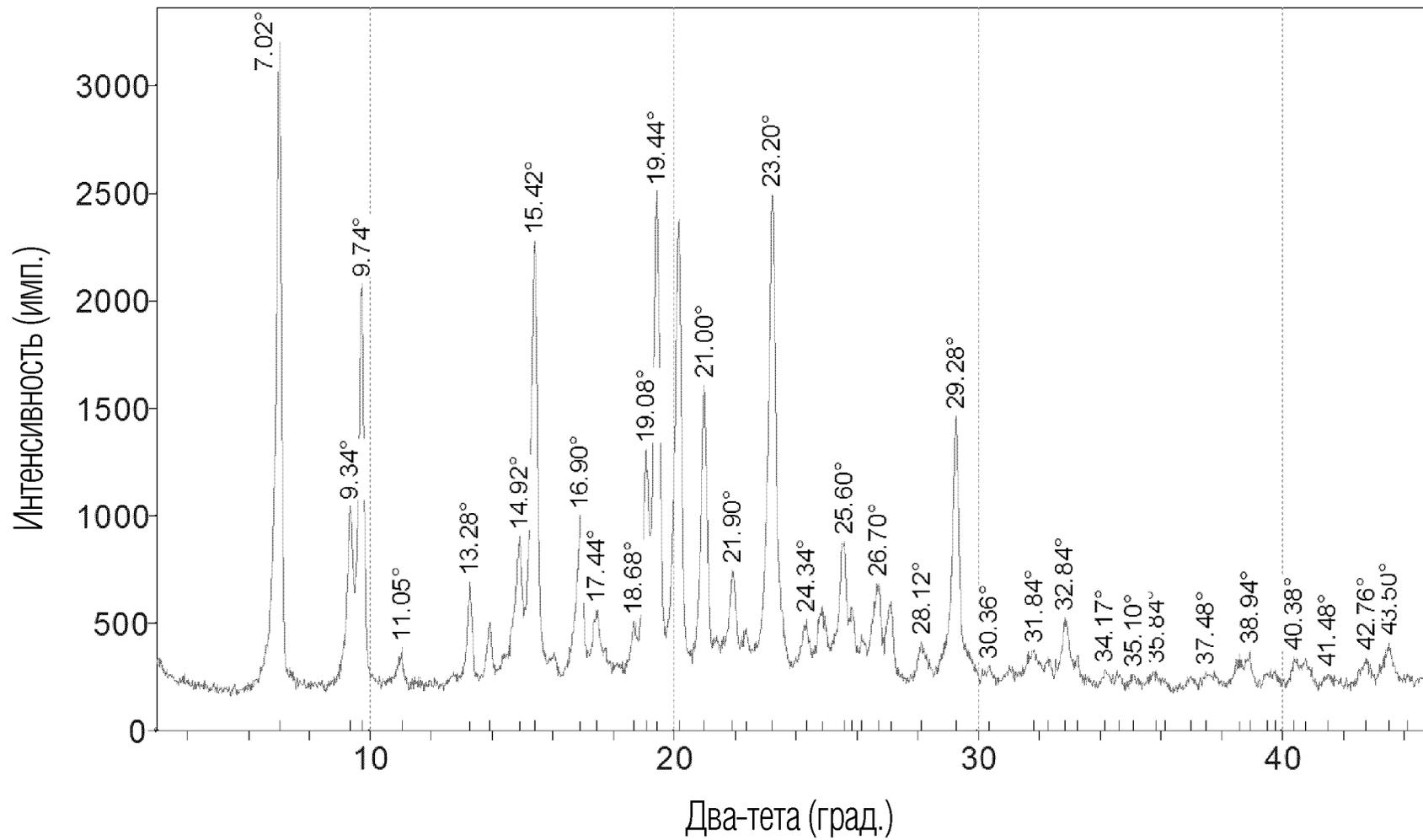
### DSC

Instrument: DSC Q100 V24.11 Build 124

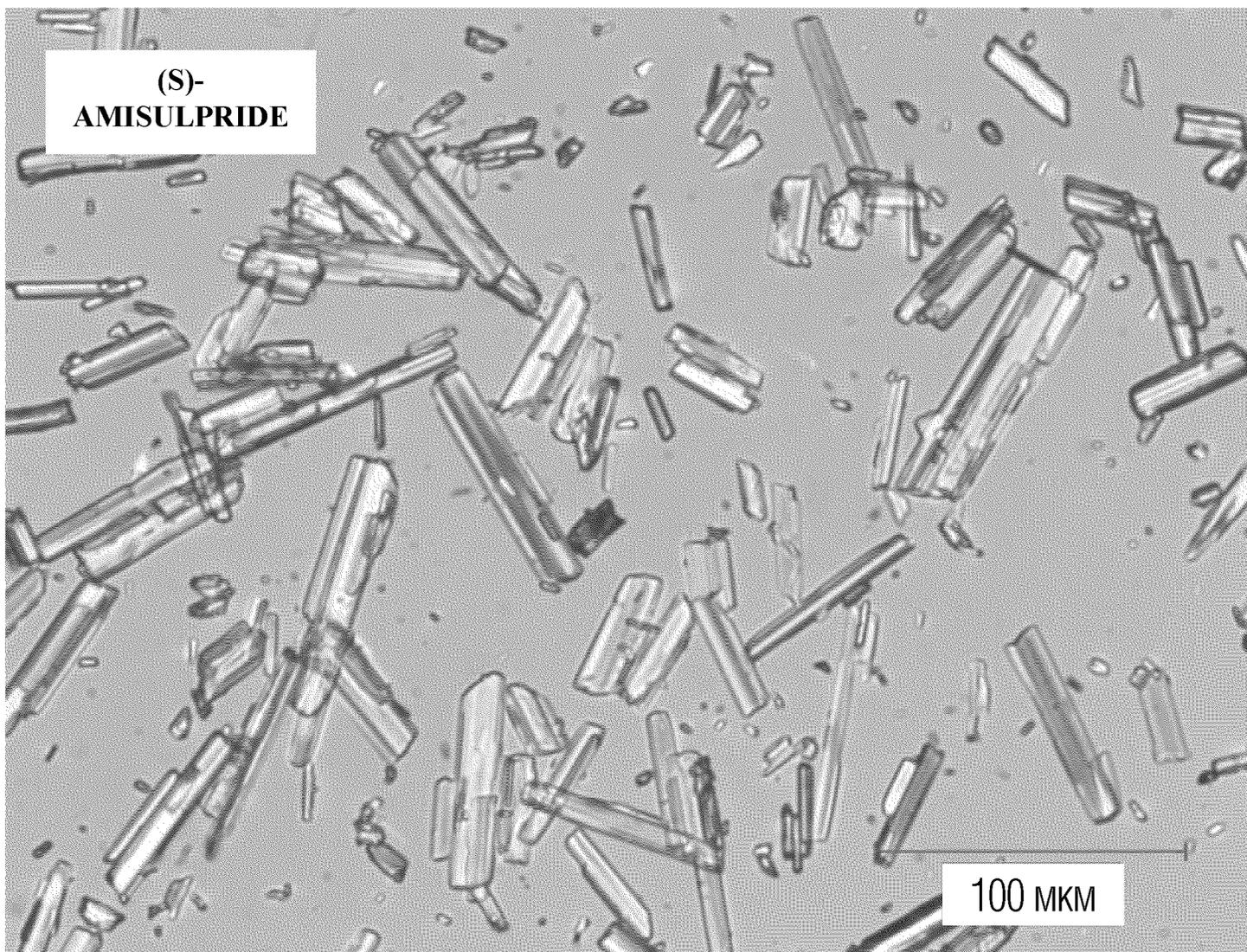


16/34

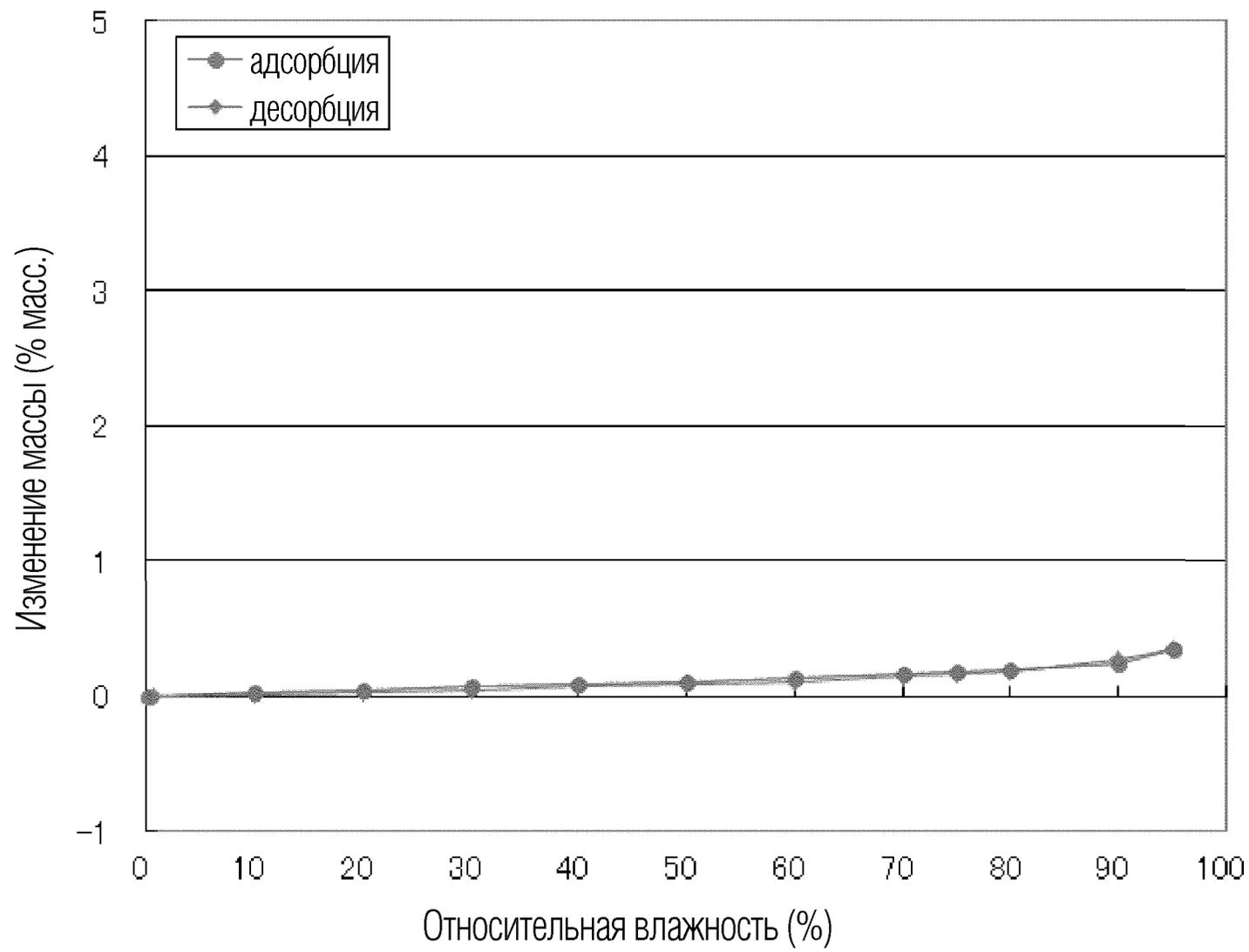
ФИГ. 8А



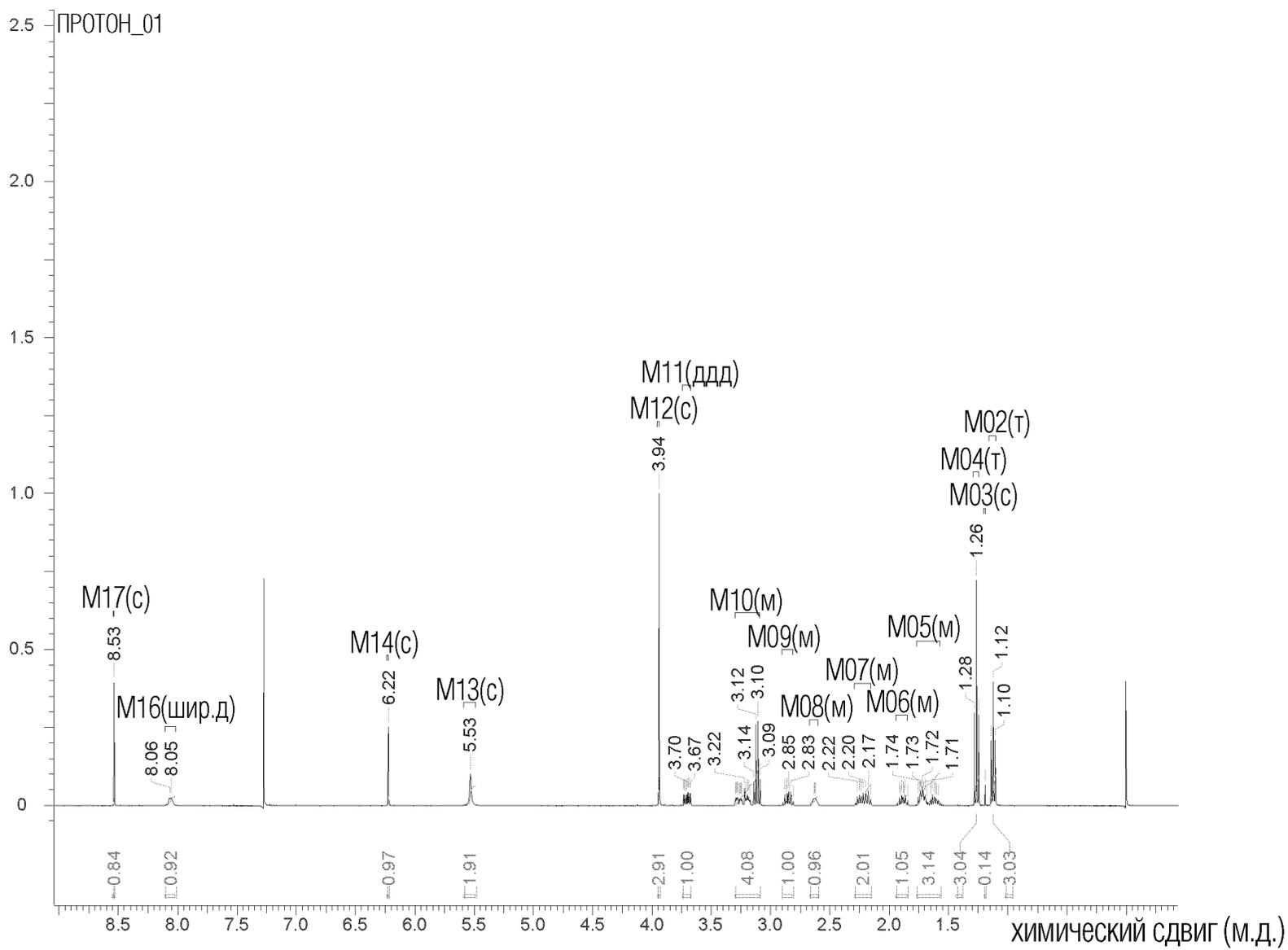
ФИГ. 8В



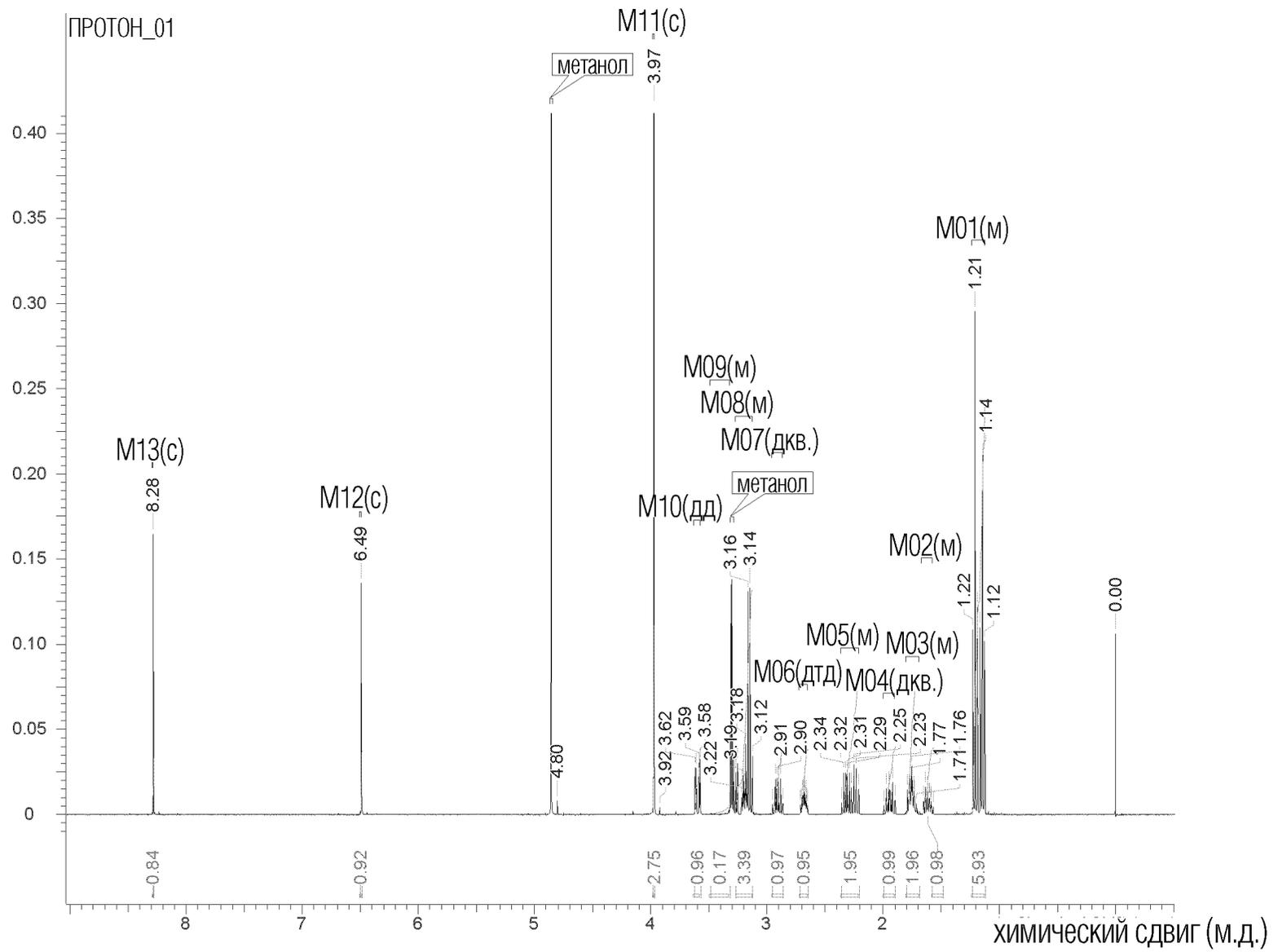
ФИГ. 8С



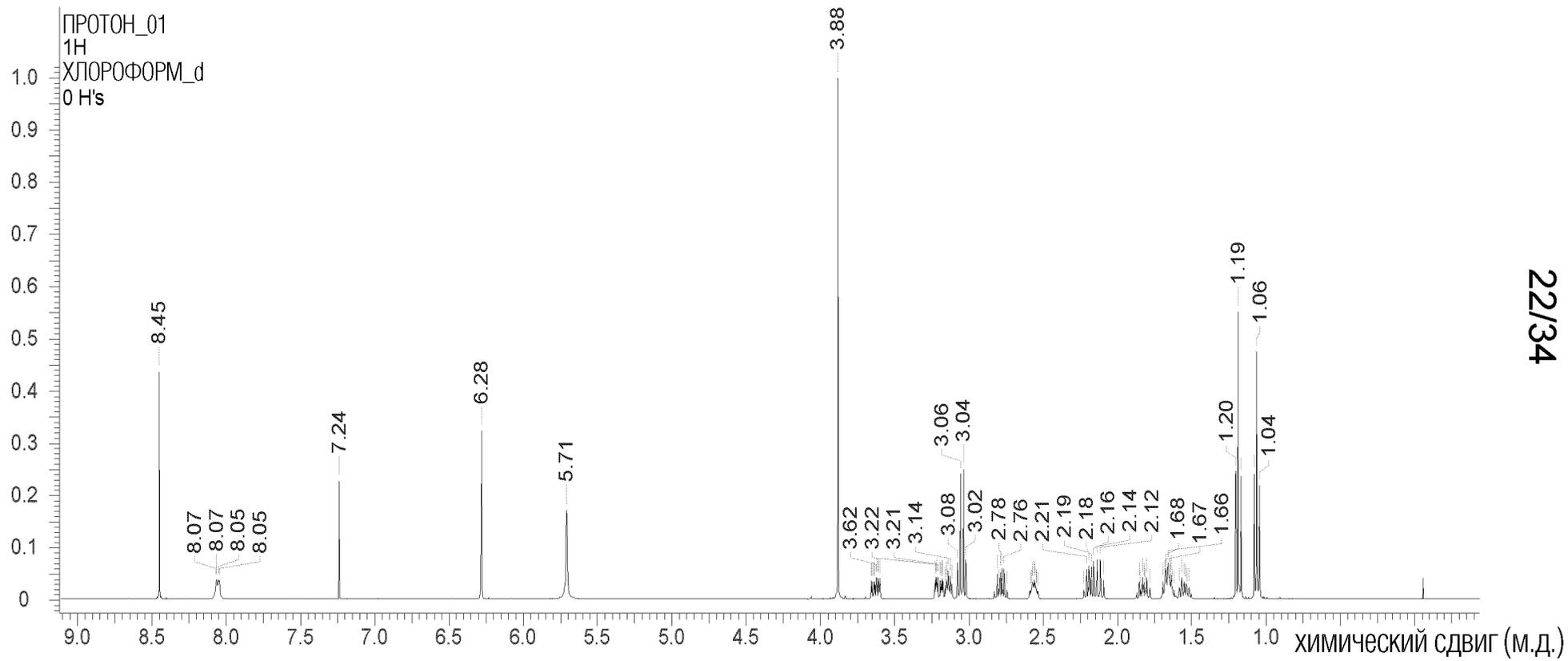
ФИГ. 8D



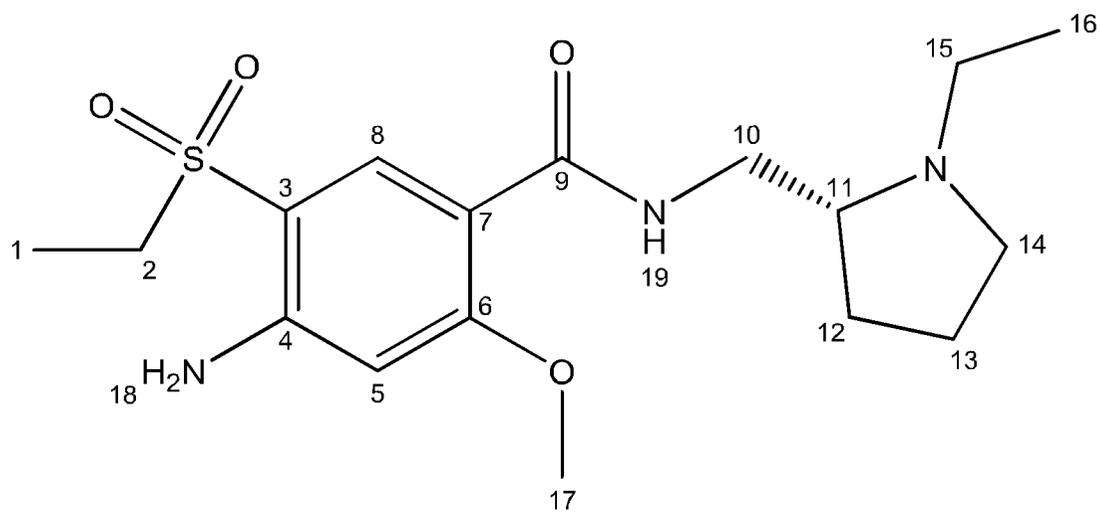
ФИГ. 9



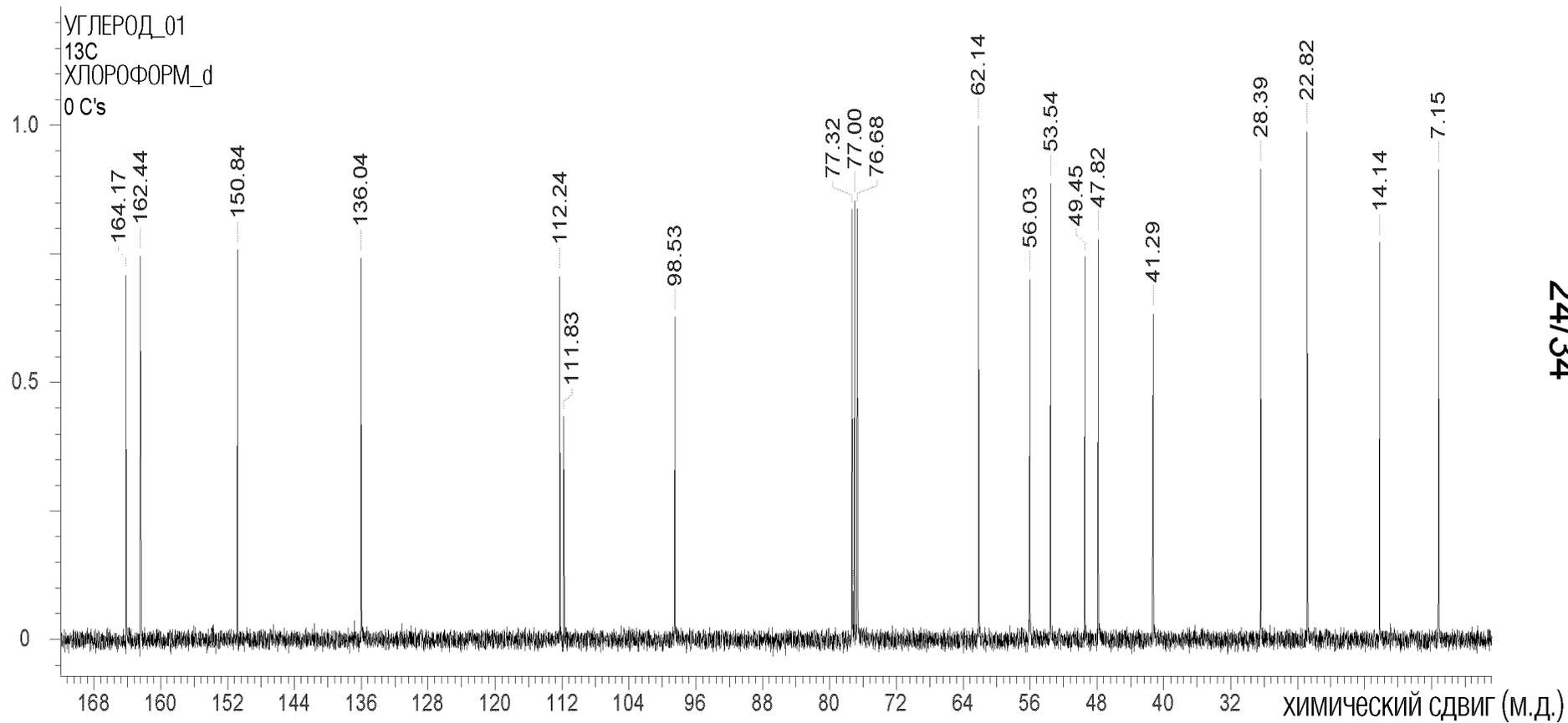
ФИГ. 10



ФИГ. 11А

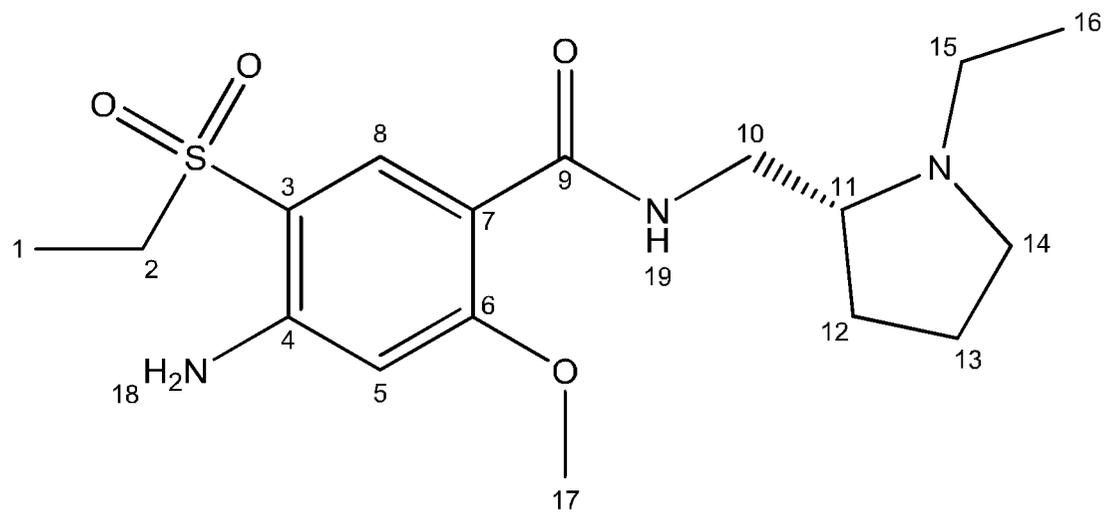


ФИГ. 11В

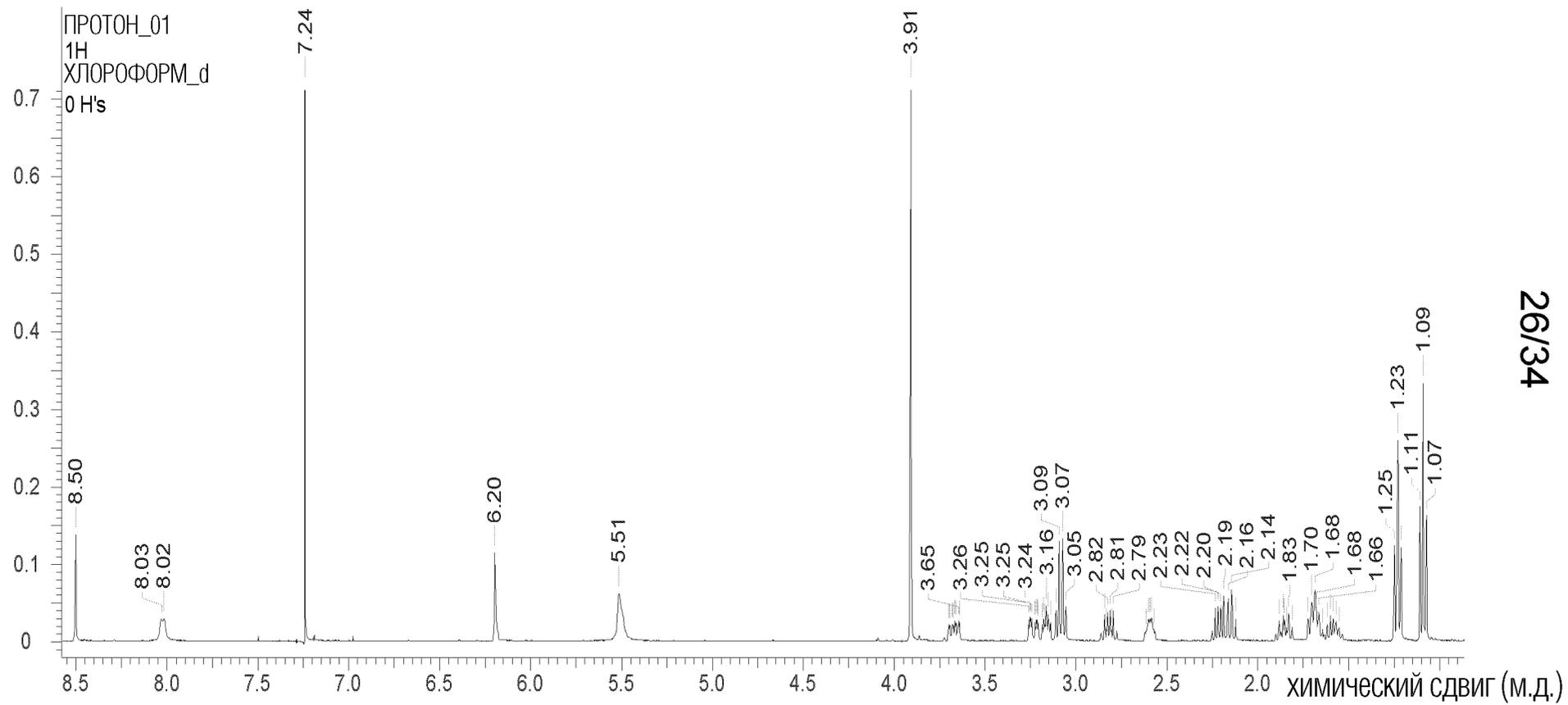


24/34

ФИГ. 12А

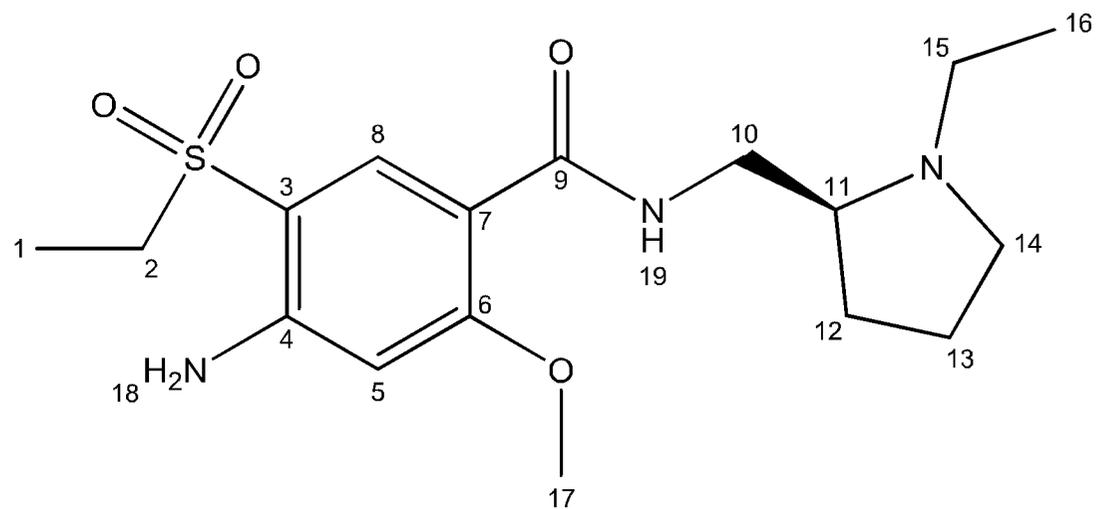


ФИГ. 12В

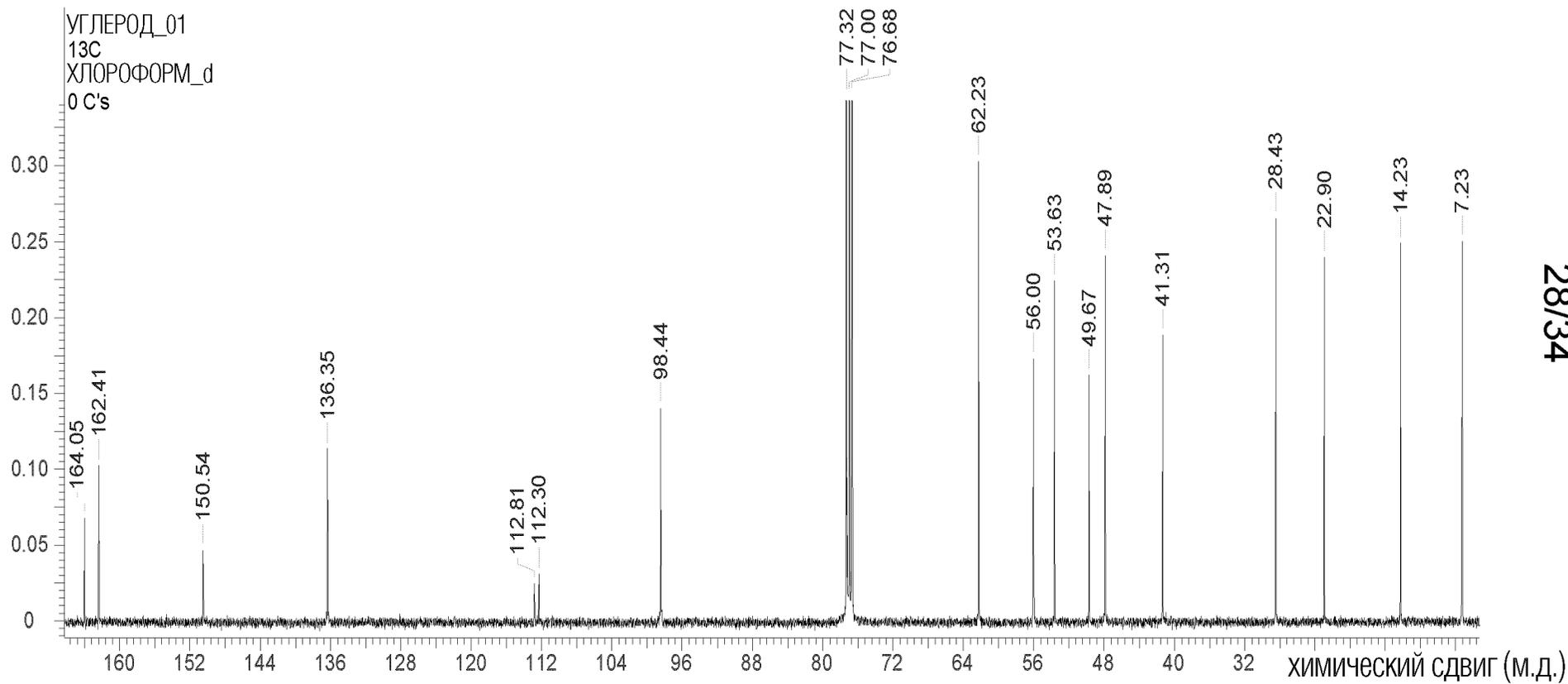


26/34

ФИГ. 13А

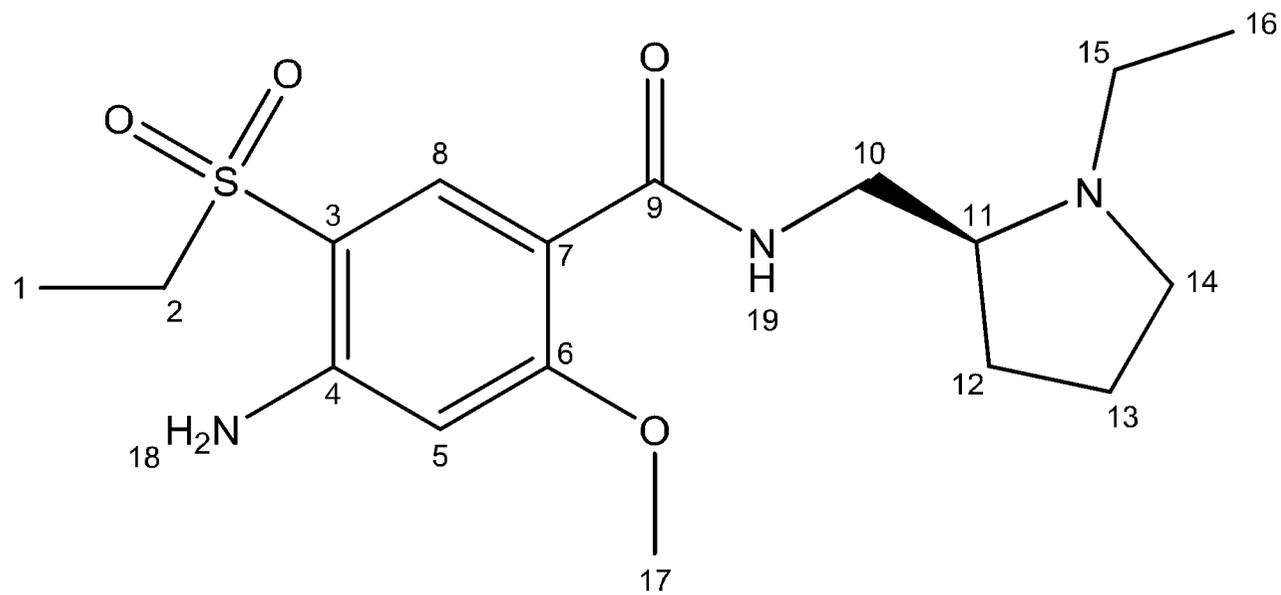


ФИГ. 13В



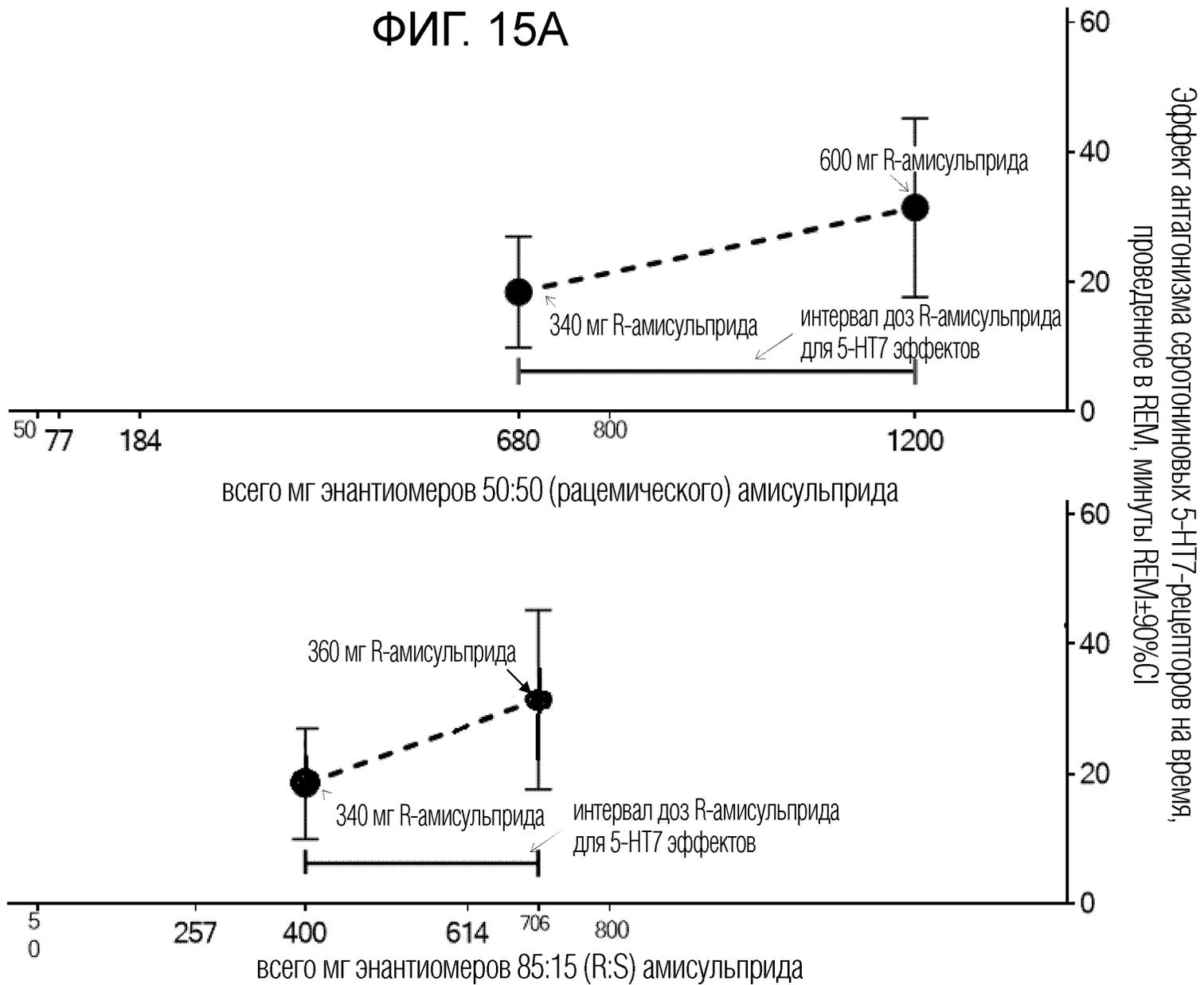
28/34

ФИГ. 14А

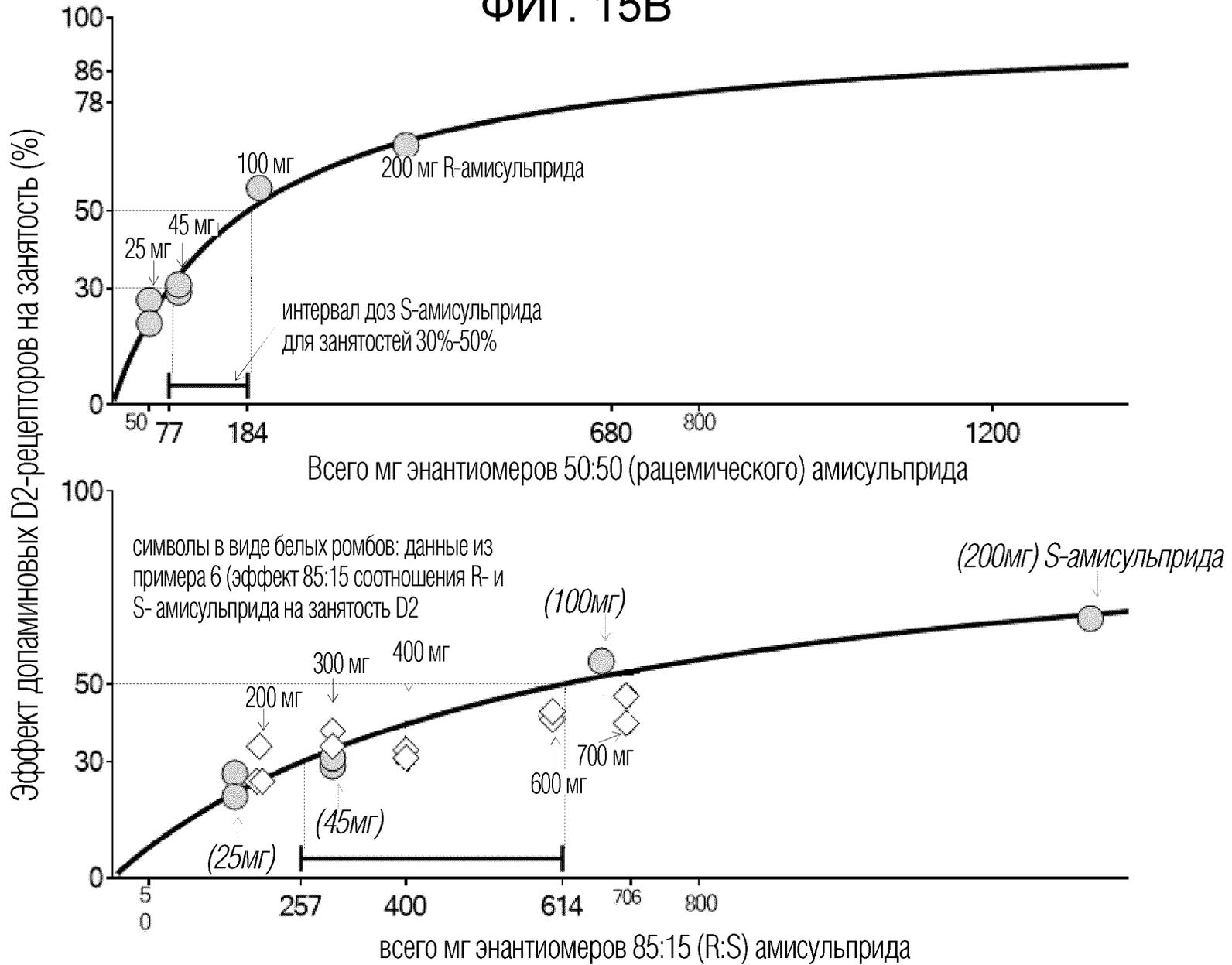


ФИГ. 14В

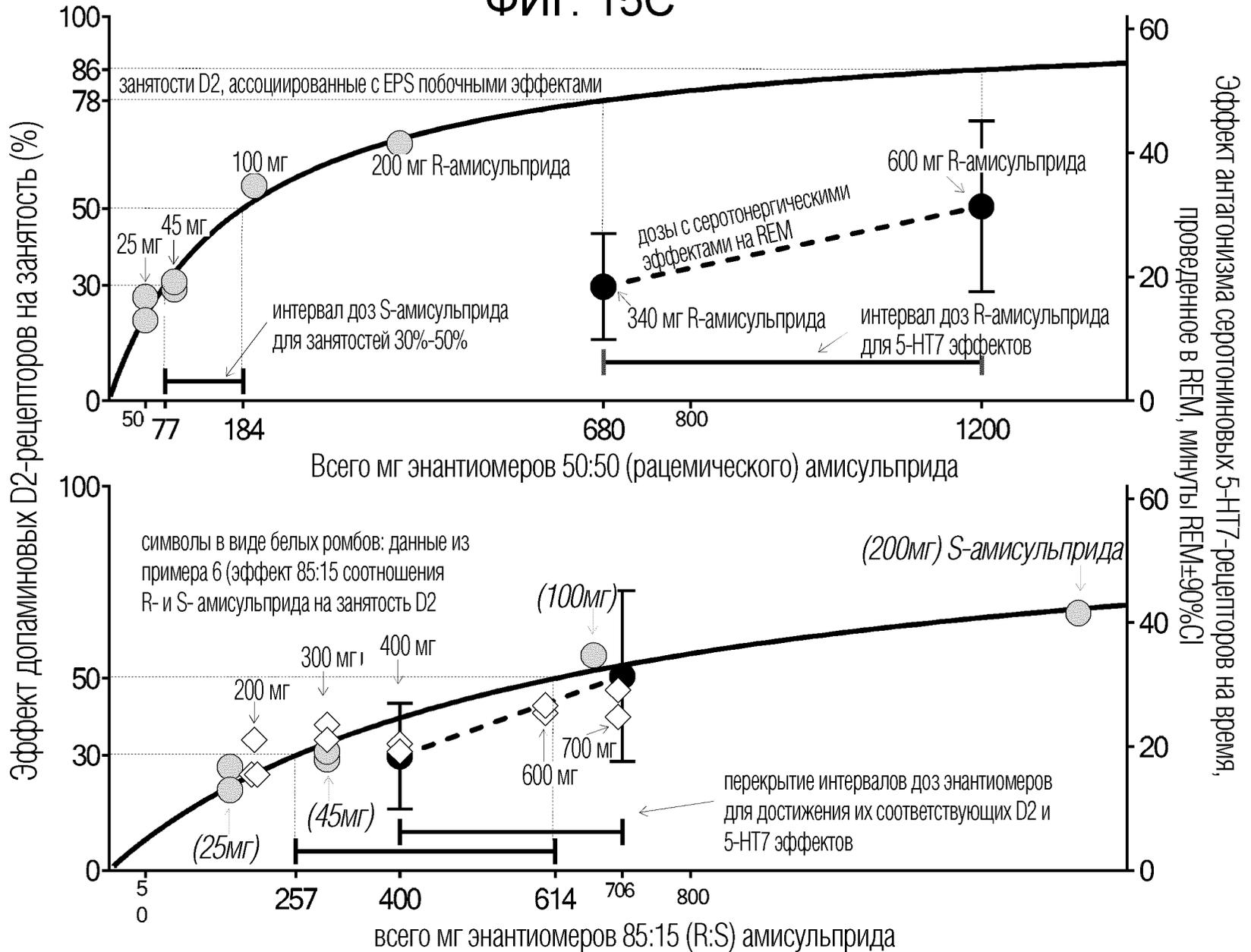
ФИГ. 15А

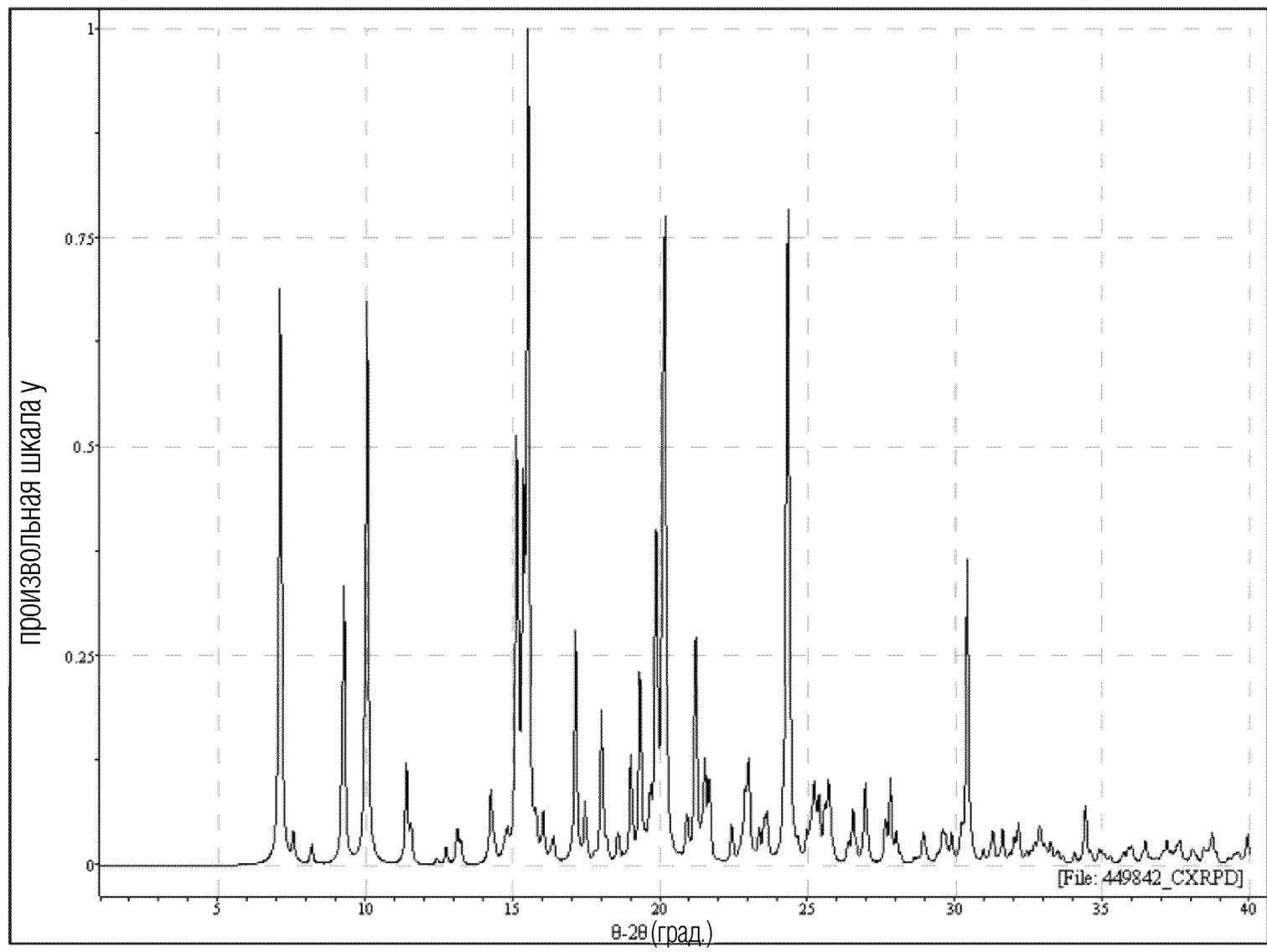


ФИГ. 15В



ФИГ. 15С





ФИГ. 16

ФИГ. 17

