

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991784** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.09.23

(22) Дата подачи заявки
2017.10.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/417 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C12N 9/02 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ VMAT2-ИНГИБИТОРОВ**

(31) **62/451,605**

(32) **2017.01.27**

(33) **US**

(86) **PCT/US2017/055877**

(87) **WO 2018/140092 2018.08.02**

(71) Заявитель:
**НЕЙРОКРИН БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**О'Брайен Кристофер Ф., Бозигиан
Хейг П. (US)**

(74) Представитель:

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

(57) В настоящем изобретении предложены способы введения ингибитора везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, пациенту, нуждающемуся в таком введении, который получает лечение сильным индуктором цитохрома P450 3A4 (CYP3A4).

A1

201991784

201991784

A1

СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ VMAT2-ИНГИБИТОРОВ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/451605, поданной 27 января 2017 г., содержание

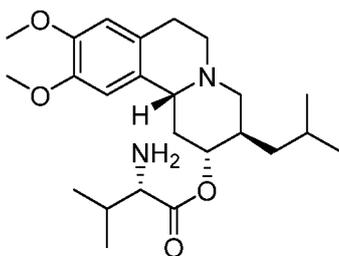
5

[0002] Дисрегуляция допаминэргических систем является неотъемлемой составляющей нескольких расстройств центральной нервной системы (ЦНС), включая неврологические и психические заболевания и расстройства. Данные неврологические и психические заболевания и расстройства включают

10

[0003] Несмотря на успехи, достигнутые в данной области, по-прежнему существует необходимость в новых терапевтических продуктах, которые могут быть использованы для лечения неврологических и психических заболеваний и расстройств и других родственных заболеваний или патологических состояний, описанных в данной заявке. Одним из таких агентов является валбеназин, который имеет следующую химическую структуру:

20



[0004] Препарат валбеназин:4-толуолсульфонат (1:2) (называемый в данном описании "валбеназина дитозилат") был ранее описан в маркировке FDA-одобренного лекарства Ingrezza®.

25

[0005] Ферментная система цитохромов P450 (CYP450) отвечает за биотрансформацию лекарств из активных веществ в неактивные метаболиты, которые могут быть выведены из организма. Кроме того, метаболизм некоторых лекарств, опосредованный CYP450, может изменять их PK (фармакокинетический) профиль и со временем изменять уровни данных лекарств

30

в плазме до субтерапевтических.

[0006] Известно более 1500 P450-последовательностей, которые сгруппированы в семейства и подсемейства. Суперсемейство генов цитохромов P450 состоит по меньшей мере из 207 генов, названия которых основаны на эволюционном родстве цитохромов P450. Данная номенклатурная система
5 предполагает сравнение последовательностей всех генов цитохромов P450, и те цитохромы P450, которые имеют по меньшей мере 40%-ю идентичность, относят к одному семейству (обозначаемому символом CYP, за которым следует римская или арабская цифра, например CYP3) и затем делят на подсемейства (обозначаемые заглавной буквой, например CYP3A), состоящие из тех форм,
10 которые являются родственными по меньшей мере на 55%, исходя из их предсказанных аминокислотных последовательностей. И наконец, гену каждой индивидуальной формы цитохрома P450 присваивают арабскую цифру (например CYP3A4).

[0007] Изофермент CYP3A является членом суперсемейства цитохромов P450, на его долю приходится до 60% от общего пула микросомальных цитохромов P450 печени человека, данный изофермент найден в пищеварительном тракте, а именно в желудке, кишечнике и печени. CYP3A также найден в эпителиальных клетках почек, слизистой тощей кишки и легких. CYP3A является одним из наиболее распространенных подсемейств суперсемейства
20 цитохромов P450.

[0008] В подсемействе CYP3A человека найдено по меньшей пять (5) форм CYP, и данные формы отвечают за метаболизм большого количества различных по своей структуре лекарств. У неиндуцированных индивидуумов на долю CYP3A приходится 15% от всех P450-ферментов печени; в энтероцитах на долю подсемейства CYP3A приходится более 70% от всех CYP-содержащих ферментов.
25

[0009] CYP3A отвечает за метаболизм большого количества лекарств, включая нифедипин, макролидные антибиотики, в том числе эритромицин и тролеандомицин, циклоспорин, FK506, терфенадин, тамоксифен, лидокаин,
30 мидазолам, триазолам, дапсон, дилтиазем, ловастатин, хинидин, этинилэстрадиол, тестостерон и альфентанил. CYP3A участвует в N-деметилировании эритромицина, окислении циклоспорина, окислении нифедипина, гидроксировании мидазолама, 6- β -гидроксировании тестостерона и 6- β -гидроксировании кортизола. Исследования *in vitro* показали, что CYP3A также

вовлечен в метаболические пути, отвечающие за биоактивацию и детоксификацию некоторых канцерогенов.

[0010] Существует значительная неудовлетворенная потребность в методиках введения VMAT2-ингибитора, такого как валбеназин или (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол, или фармацевтически приемлемая соль и/или изотопный вариант указанных соединений, пациенту, нуждающемуся в таком введении, который также получает в качестве лечения другое вещество, которое может взаимодействовать с VMAT2-ингибитором, такое как CYP3A4-индуктор. Настоящее изобретение отвечает указанным и другим потребностям, что очевидно из следующего далее описания изобретения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] В настоящем изобретении предложен способ введения ингибитора везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, пациенту, нуждающемуся в таком введении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества данного VMAT2-ингибитора и информирование пациента или представителя медицинского персонала о том, что не рекомендовано одновременное введение сильного индуктора цитохрома P450 3A4 (CYP3A4).

[0012] Также предложен способ введения ингибитора везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, пациенту, нуждающемуся в таком введении, который получает лечение сильным индуктором цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), включающий: отмену лечения сильным индуктором цитохрома CYP3A4 и последующее введение пациенту VMAT2-ингибитора, что позволяет избежать использования VMAT2-ингибитора в комбинации с сильным индуктором цитохрома CYP3A4.

[0013] Описанные выше и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными из следующего далее детального описания изобретения. Для этих

целей в данном описании приведены ссылки на различные источники, содержащие более подробную информацию об уровне техники изобретения, методиках, соединениях и/или композициях, каждый из которых включен в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

5

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

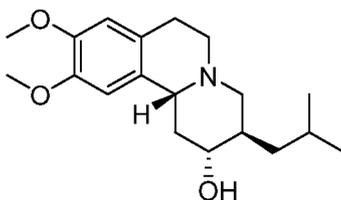
[0014] В следующем далее описании приведены некоторые специфические детали, чтобы дать исчерпывающее понимание различных вариантов осуществления настоящего изобретения. Однако специалист в данной области техники должен понимать, что практическое осуществление изобретения возможно без описания данных деталей. В других случаях, хорошо известные структуры не показаны или не описаны подробно, чтобы избежать излишнего загромождения описаний вариантов осуществления изобретения. Если из контекста не вытекает иное, в следующих далее описании изобретения и формуле изобретения слово "содержать" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащий," должны быть истолкованы в открытом, инклюзивном смысле, то есть как "включающий без ограничения." Кроме того, заголовки, встречающиеся в данном описании, приведены только для удобства и не должны быть использованы для толкования объема или смысла описанного в данной заявке изобретения.

[0015] Упоминание в данном описании фраз "один из вариантов осуществления изобретения," или "вариант осуществления изобретения," или "некоторые варианты осуществления изобретения," или "некоторый вариант осуществления изобретения" означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные применительно к данному варианту осуществления изобретения, включены по меньшей мере в один вариант осуществления изобретения. Соответственно, появление фраз "согласно одному из вариантов осуществления изобретения," или "согласно одному варианту осуществления" или "согласно некоторым вариантам осуществления изобретения," или "согласно некоторому варианту осуществления изобретения" в различных местах данного описания не обязательно всегда отсылает к одному и тому же варианту осуществления изобретения. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более чем одном варианте осуществления изобретения.

[0016] Кроме того, в контексте данного описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа существительных включают соответствующие формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное.

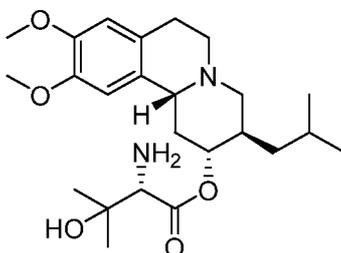
5 [0017] В контексте данного описания "валбеназин" может называться (*S*)-2-амино-3-метил-масляной кислоты (*2R,3R,11bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-иловый эфир, или *L*-валина (*2R,3R,11bR*)-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-2*H*-бензо[а]хинолизин-2-иловый эфир, или NBI-98854.

10 [0018] В контексте данного описания "(+)- α -НТВЗ" означает соединение, которое представляет собой активный метаболит валбеназина, имеющий следующую структуру:



(+)- α -НТВЗ может называться (*2R, 3R, 11bR*), или (+)- α -DНТВЗ, или (+)- α -НТВЗ, или *R,R,R*-DНТВЗ, или (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол, или (*2R, 3R,11bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол, или NBI-98782.

[0019] В контексте данного описания "NBI-136110" означает соединение, которое представляет собой метаболит валбеназина, имеющий следующую структуру:



[0020] В контексте данного описания "изотопный вариант" означает соединение, которое характеризуется не встречающимся в природе изотопным соотношением одного или более чем одного из атомов, образующих такое соединение. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения "изотопный вариант" соединения содержит один или более чем один изотоп в пропорциях, не встречающихся в природе, включая, без ограничения,

водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-35 (^{35}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), иод-123 (^{123}I), иод-125 (^{125}I), иод-127 (^{127}I), иод-129 (^{129}I) и иод-131 (^{131}I). Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения "изотопный вариант" соединения находится в стабильной форме, то есть является нерадиоактивным.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения "изотопный вариант" соединения содержит один или более чем один изотоп в пропорциях, не встречающихся в природе, включая, без ограничения, водород (^1H), дейтерий (^2H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O) и кислород-18 (^{18}O). Согласно некоторым вариантам

15 осуществления изобретения "изотопный вариант" соединения находится в нестабильной форме, то есть является радиоактивным. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения "изотопный вариант" соединения содержит один или более чем один изотоп в пропорциях, не встречающихся в природе, включая, без ограничения, тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-14

20 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O) и кислород-15 (^{15}O). Обычно подразумевается, что в соединениях, предложенных в данном изобретении, любой атом водорода может представлять собой, например, ^2H , или любой атом углерода может представлять собой, например, ^{13}C , или любой атом азота может представлять собой, например, ^{15}N , и любой атом кислорода может представлять

25 собой, например, ^{18}O , где это возможно по мнению специалиста в данной области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения "изотопный вариант" соединения содержит дейтерий в пропорции, не встречающейся в природе.

[0021] Применительно к соединениям, предложенным в данном изобретении,

30 следует учитывать следующее обстоятельство: когда указано, что в конкретном положении находится дейтерий, или "D", или "d", подразумевается, что относительное содержание дейтерия в данном положении по существу выше, чем относительное содержание дейтерия, встречающееся в природе, которое составляет приблизительно 0,015%. Когда указано, что в некотором положении

находится дейтерий, каждое такое положение обычно имеет минимальный коэффициент изотопного обогащения, согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере 1000 (включение дейтерия составляет 15%), по меньшей мере 2000 (включение дейтерия составляет 30%), по меньшей мере 3000 (включение дейтерия составляет 45%), по меньшей мере 3500 (включение дейтерия составляет 52,5%), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия составляет 60%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия составляет 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение дейтерия составляет 75%), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия составляет 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия составляет 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение дейтерия составляет 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия составляет 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия составляет 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия составляет 99,5%). Для определения изотопного обогащения соединений, предложенных в данном изобретении, могут быть использованы стандартные аналитические методики, известные среднему специалисту в данной области техники, включая масс-спектрометрию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса и кристаллографию.

[0022] В контексте данного описания вещество представляет собой "субстрат" ферментной активности, когда данное вещество может подвергаться химическому превращению в результате действия на него фермента. Субстраты могут быть либо активированы, либо дезактивированы ферментом.

[0023] "Ферментная активность" в широком смысле относится к специфической активности фермента (то есть к скорости, с которой фермент превращает субстрат в расчете на мг или моль фермента), а также к метаболическому эффекту таких превращений.

[0024] Вещество представляет собой "ингибитор" ферментной активности, когда специфическая активность или метаболический эффект специфической активности фермента могут быть уменьшены в присутствии данного вещества, без указания точного механизма такого уменьшения. Например, вещество может ингибировать ферментную активность путем конкурентного, неконкурентного, аллостерического или другого типа ингибирования фермента, путем уменьшения экспрессии фермента или через другие механизмы прямого или непрямого действия. Совместное введение назначенного лекарства и ингибитора может

уменьшать скорость метаболизма данного лекарства через перечисленные метаболические пути.

[0025] Вещество представляет собой "индуктор" ферментной активности, когда специфическая активность или метаболический эффект специфической активности фермента могут быть увеличены в присутствии данного вещества, без указания точного механизма такого увеличения. Например, вещество может индуцировать ферментную активность путем увеличения скорости реакции, путем увеличения экспрессии фермента, путем аллостерической активации или через другие механизмы прямого или непрямого действия. Совместное введение назначенного лекарства и индуктора фермента может увеличивать скорость экскреции лекарства, метаболизируемого через указанный путь.

[0026] Любое из данных воздействий на ферментную активность может иметь место при определенной концентрации активного агента в отдельном образце, доноре или пациенте безотносительно клинической значимости. Возможна ситуация, когда вещество является субстратом, ингибитором или индуктором ферментной активности. Например, вещество может являться ингибитором ферментной активности, используя один механизм действия, и индуктором ферментной активности, используя другой механизм действия. Функция (субстрат, ингибитор или индуктор) вещества в отношении активности фермента может зависеть от внешних условий.

[0027] Списки ингибиторов, индукторов и субстратов цитохрома CYP3A4 можно найти, например, на сайте http://www.genemedrx.com/Cytochrome_P450_Metabolism_Table.php и на других сайтах, а также в руководстве для врачей http://www.ildcare.eu/downloads/artseninfo/drugs_metabolized_by_cyp450s.pdf.

[0028] В контексте данного описания "сильный индуктор цитохрома CYP3A4" представляет собой соединение, которое уменьшает площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) чувствительного индексного субстрата CYP3A4-пути более чем на 80%. Усиление воздействия индексных субстратов вследствие ингибирования или индукции определенного метаболического пути является предсказуемым, и обычно такие субстраты используются в проспективных клинических исследованиях лекарственных взаимодействий. Чувствительные индексные субстраты представляют собой индексные субстраты, которые демонстрируют ≥ 5 -кратное увеличение AUC в

присутствии сильных индексных ингибиторов определенного метаболического пути в клинических исследованиях лекарственных взаимодействий. Примерами чувствительных индексных субстратов CYP3A-пути являются мидазолам и триазолам. Смотри, например, "Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitor and Inducers" на сайте <https://www.fda.gov/лекарства/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>.

5 [0029] В контексте данного описания термины "гиперкинетическое расстройство", или "гиперкинетическое двигательное расстройство", или
10 "гиперкинезии" относятся к расстройствам или заболеваниям, характеризующимся чрезмерными патологическими непроизвольными движениями. Данные неврологические расстройства включают тремор, дистонию, миоклонию, атетоз, болезнь Гентингтона, позднюю дискинезию, синдром Жиля де ла Туретта, дистонию, гемибализм, хорею, сенильную хорею или тики.

15 [0030] В контексте данного описания "поздний синдром" включает, без ограничения, позднюю дискинезию, позднюю дистонию, позднюю акатизию, поздние тики, миоклонию, тремор и синдром экстренной отмены лекарственных средств (withdrawal-emergent syndrome). Поздняя дискинезия характеризуется быстрыми повторяющимися стереотипными непроизвольными движениями лица,
20 конечностей или тела.

[0031] В контексте данного описания "приблизительно" означает $\pm 20\%$ от указанной величины и включает, более конкретно, значения $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ и $\pm 1\%$ от указанной величины.

[0032] В контексте данного описания "AUC" относится к площади под
25 кривой, или интегралу, концентрации в плазме активного фармацевтического ингредиента или метаболита от времени, прошедшего после введения дозы.

[0033] В контексте данного описания "AUC_{0-t}" представляет собой интеграл функции кривой концентрации в плазме в пределах от момента времени 0 (момента введения дозы) до момента времени "t".

30 [0034] В контексте данного описания "AUC_{0-∞}" представляет собой AUC, которая рассчитывается от момента времени 0 (момента введения дозы) до бесконечности. Если не указано иное, AUC относится к AUC_{0-∞}. Часто упаковка содержит лекарство в форме соли, например валбеназина дитозилат, и количество активного ингредиента в лекарственной форме относится к массе данной солевой

формы или к эквивалентной массе соответствующего свободного основания, валбеназина.

[0035] В контексте данного описания C_{\max} представляет собой фармакокинетический параметр, означающий максимальную наблюдаемую концентрацию активного фармацевтического ингредиента в плазме крови после введения. t_{\max} представляет собой время, соответствующее максимальной концентрации в плазме C_{\max} .

[0036] В контексте данного описания выражения "совместно вводимый" и "совместное введение" и их варианты означают, что по меньшей мере два лекарства вводят пациенту последовательно, одновременно, или, соответственно, близко друг к другу по времени (например в течение одного и того же дня, или недели, или 30-суточного периода или достаточно близко по времени, так что каждое из по меньшей мере двух лекарств может быть зарегистрировано в плазме крови одновременно с другим лекарством). При совместном введении два или более активных агента могут быть представлены в виде одного препарата, как части одной и той же композиции, или могут быть введены в виде отдельных препаратов. В данном описании это может называться также "сопутствующим" введением, или могут быть использованы другие варианты данного выражения.

[0037] В контексте данного описания все выражения "регулирование введения", "изменение введения", "регулирование дозировки" или "изменение дозировки" являются эквивалентными и означают постепенное уменьшение, уменьшение или увеличение дозы вещества, прекращение введения вещества пациенту или замену вещества другим активным агентом.

[0038] В контексте данного описания выражение "введение пациенту" относится к процессу введения композиции или лекарственной формы пациенту с использованием средств введения, принятых в данной области техники.

[0039] В контексте данного описания термин "расстройство" обычно считается равнозначным терминам "заболевание", "синдром" и "состояние" (в смысле медицинское состояние), и используется взаимозаменяемо с данными терминами, все из которых отражают патологическое состояние организма (или одной из его частей) человека или животного, которое нарушает нормальное функционирование; наличие расстройства обычно подтверждается характерными признаками и симптомами.

[0040] В контексте данного описания "доза" означает измеренное количество активного агента, которое в какое-то время должен получить пациент. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, когда активный агент не является свободным основанием валбеназина, данное количество представляет собой молярный эквивалент соответствующего количества свободного основания валбеназина. Например, часто упаковка содержит лекарство в форме фармацевтически приемлемой соли, например в форме валбеназина дитозилата, и количество активного ингредиента в данной лекарственной форме относится к массе молярного эквивалента соответствующего свободного основания, валбеназина. Например, 73 мг валбеназина тозилата являются молярным эквивалентом 40 мг свободного основания валбеназина.

[0041] В контексте данного описания выражение "режим введения доз" означает дозу активного агента, получаемую пациентом первый раз, и интервал (временной или симптоматический), через который пациент получает следующие дозы активного агента, например от приблизительно 20 до приблизительно 160 мг один раз в сутки, например приблизительно 20, приблизительно 40, приблизительно 60, приблизительно 80, приблизительно 100, приблизительно 120 или приблизительно 160 мг один раз в сутки. Дополнительные дозы активного агента могут отличаться от дозы, полученной первый раз.

[0042] В контексте данного описания "эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" агента, соединения, лекарства, композиции или комбинации представляет собой количество, которое является нетоксичным и достаточно эффективным, чтобы вызывать желаемое терапевтическое действие при введении субъекту или пациенту (например человеку или пациенту). Точное терапевтически эффективное количество, подходящее субъекту, может зависеть, например, от параметров тела и здоровья субъекта, природы и степени выраженности патологического состояния, терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и других переменных, известных специалистам в данной области техники. Определение эффективного количества в конкретной ситуации опирается на стандартное экспериментирование и на суждение лечащего врача.

[0043] В контексте данного описания "информирование" означает ссылку на опубликованный материал или предоставление данного материала, например

предоставление активного агента вместе с опубликованным материалом потребителю; или презентацию информации в устной форме, например презентацию на семинаре, конференции или на другой образовательной презентации, беседу между агентом по продаже фармацевтических товаров и медицинским персоналом или беседу между медицинским персоналом и пациентом; или демонстрацию подготовленной информации потребителю, чтобы донести смысл данной информации.

[0044] В контексте данного описания "маркирование" означает все этикетки или другие средства передачи письменной, печатной, графической, электронной, словесной или иллюстративной информации, которые расположены на фармацевтическом продукте или лекарственной форме или прилагаются к такому фармацевтическому продукту или лекарственной форме.

[0045] В контексте данного описания выражение "представитель медицинского персонала" означает сотрудника здравоохранения, которому может понадобиться информация, относящаяся к активному агенту, в том числе к его лекарственной форме, включая информацию о безопасности, эффективности, дозировании, введении или фармакокинетике, или который может использовать данную информацию. Примеры представителей медицинского персонала включают врачей, фармацевтов, фельдшеров, медицинских сестер, сиделок, персон, ухаживающих за больными (которые могут включать членов семьи или опекунов), сотрудников неотложной медицинской помощи и ветеринаров.

[0046] В контексте данного описания выражение "инструкция по применению препарата" означает FDA-одобренное предназначенное для пациента маркирование фармацевтического продукта, соответствующее требованиям, установленным в 21 CFR 208 и других действующих нормативных документах, которое содержит информацию для пациента по безопасному использованию фармацевтического продукта. Инструкция по применению препарата составлена исходя из научных позиций и основана на одобренном предназначенном для профессионального использования маркировании данного фармацевтического продукта, соответствующем требованиям норматива 21 CFR 201.57, и не находится в противоречии с этим маркированием, однако не требуется, чтобы положения инструкции были идентичны соответствующим разделам одобренного маркирования. Инструкция по применению препарата обычно прилагается к

фармацевтическому продукту вместе со специальной информацией по управлению риском.

[0047] В контексте данного описания термин "пациент", или "индивидуум", или " субъект" означает млекопитающее, включая человека, для которого
5 назначение терапии является желательным, и обычно относится к реципиенту данной терапии.

[0048] В контексте данного описания выражение "предназначенный для пациента листок-вкладыш" означает информацию для пациента по безопасному использованию фармацевтического продукта, которая является частью FDA-
10 одобренного маркирования. Данный листок-вкладыш представляет собой расширение предназначенного для профессионального использования маркирования фармацевтического продукта, он может быть выдан пациенту при отпуске данного продукта и предоставляет ориентированную на потребителя информацию о продукте, изложенную непрофессиональным языком, например, в
15 нем могут быть описаны польза, риски, рекомендации по распознаванию рисков, дозировка или введение.

[0049] В контексте данного описания термин "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, которое не является биологически нежелательным или нежелательным по другим основаниям, то есть данное вещество может быть
20 включено в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, и при этом не будет оказывать нежелательное биологическое действие или взаимодействовать с вредными последствиями с каким-либо из других компонентов композиции, в которую оно входит. Когда термин "фармацевтически приемлемый" используют в отношении фармацевтического носителя или эксципиента, подразумевается, что
25 данный носитель или эксципиент отвечает требуемым стандартам токсикологического и производственного тестирования или включен в Inactive Ingredient Guide (руководство по неактивным компонентам), составленное администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами (США). Термин "фармакологически активный" (или просто "активный") в составе
30 выражений "фармакологически активное" (или "активное") производное или аналог относится к производному или аналогу, имеющим тот же самый тип фармакологической активности, что и исходное соединение, причем в приблизительно эквивалентной степени. Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли присоединения кислот, которые образованы с

неорганическими кислотами, такими как, например, соляная или фосфорная кислота, или с такими органическими кислотами, как уксусная, щавелевая, винная, миндальная и тому подобное. Соли, образованные с участием свободных карбоксильных групп, также могут происходить от неорганических оснований, таких как, например, гидроксид натрия, калия, аммония, кальция или железа, и таких органических оснований, как изопропиламин, триметиламин, гистидин, прокаин и тому подобное.

[0050] В контексте данного описания выражение "продукт" или "фармацевтический продукт" означает лекарственную форму активного агента плюс опубликованный материал и необязательно упаковка.

[0051] В контексте данного описания выражение "листок-вкладыш продукта" означает предназначенное для профессионального использования маркирование (информацию по назначению препарата) для фармацевтического продукта, предназначенный для пациента листок-вкладыш для данного фармацевтического продукта или инструкцию по применению препарата для данного фармацевтического продукта.

[0052] В контексте данного описания выражения "предназначенное для профессионального использования маркирование" или "информация по назначению препарата" означают официальное описание фармацевтического продукта, одобренное регулирующим агентством (например FDA или EMEA), контролирующим маркетинг данного фармацевтического продукта, которое включает краткое изложение основной научной информации, необходимой для безопасного и эффективного использования лекарства, такой как, например, показания для назначения и использование; дозы и введение; кому следует принимать; нежелательные явления (побочные эффекты); инструкции для использования в особых популяциях (беременными женщинами, детьми, гериатрическими пациентами и так далее); информация по безопасности для пациента и тому подобное.

[0053] В контексте данного описания "опубликованный материал" означает информацию, распространяемую через средства информации, включая средства печатной информации, аудиоинформации, наглядной информации или электронной информации, например листовку, рекламу, листок-вкладыш продукта, напечатанную информацию по маркированию, web-сайт в интернете, web-страницу в интернете, всплывающее окно в интернете, радио- или

телевещание, компакт-диск, DVD, звукозапись или другое записывающее или электронное средство.

[0054] В контексте данного описания "риск" означает вероятность или возможность возникновения нежелательной реакции, повреждения или другого нежелательного исхода в результате лекарственного лечения. "Приемлемый риск" означает допускаемую индивидуумом или группой индивидуумов степень риска ущерба, повреждения или заболевания, возникающих в результате лекарственного лечения. Будет ли риск "приемлемым", зависит от преимуществ, которые индивидуум или группа индивидуумов воспринимают как доступные в обмен за принятие риска, от того, соглашаются ли они со всеми даваемыми научными и иными рекомендациями относительно величины риска, и от многих других факторов, как политических, так и социальных. "Приемлемый риск" нежелательной реакции означает, что индивидуум или социальная группа хочет принимать риск или подвергаться риску возможного возникновения данной нежелательной реакции, так как вероятность возникновения этой нежелательной реакции мала, или ее последствия совсем незначительны, или польза (кажущаяся или реальная) от активного агента действительно большая. "Неприемлемый риск" нежелательной реакции означает, что индивидуум или социальная группа не хочет принимать риск или подвергаться риску возможного возникновения данной нежелательной реакции, оценив вероятность возникновения нежелательной реакции, последствия нежелательной реакции и пользу (кажущуюся или реальную) от активного агента. Выражение "подверженный риску" означает нахождение в состоянии кризиса или в состоянии, которое характеризуется высоким уровнем риска или предрасположенности к риску. Оценка риска означает идентификацию и характеризацию природы, частоты и тяжести рисков, связанных с использованием продукта.

[0055] В контексте данного описания "безопасность" означает степень или тяжесть нежелательных явлений, ассоциированных с введением активного агента, включая нежелательные эффекты, ассоциированные с факторами, связанными с пациентом (например с возрастом, полом, этнической принадлежностью, расовой принадлежностью, заболеванием-мишенью, патологиями функции почек или печени, сопутствующими заболеваниями, генетическими характеристиками, такими как метаболический статус, или окружающей средой), и с факторами, связанными с активным агентом (например с дозой, уровнем в плазме,

продолжительностью воздействия или сопутствующим лекарственным препаратом).

[0056] В контексте данного описания " t_{\max} " представляет собой фармакокинетический параметр, означающий время, требующееся для
5 достижения максимальной концентрации активного фармацевтического ингредиента в плазме крови после его введения.

[0057] В контексте данного описания " $t_{1/2}$ ", или "период полувыведения из плазмы", или "период полувыведения", или т. п. представляет собой фармакокинетический параметр, означающий кажущийся период полувыведения
10 из плазмы в конечной фазе, то есть время, требующееся для уменьшения концентрации лекарства в плазме в 2 раза после того, как завершена фаза абсорбции и распределения лекарства.

[0058] В контексте данного описания выражение "лечить" или "лечение" относится к терапевтическому действию, направленному на замедление или
15 прекращение прогрессирования расстройства, к профилактическому действию, направленному на предупреждение развития расстройства, и/или к устранению (reversal) расстройства. Устранение расстройства отличается от терапевтического действия, которое замедляет или останавливает прогрессирование расстройства тем, что методика реверсирования не только полностью останавливает
20 прогрессирование расстройства, но также в некоторой степени затрагивает поведение клеток, возвращая их в нормальное состояние, которое можно было бы наблюдать при отсутствии расстройства.

[0059] В контексте данного описания термин "VMAT2" относится к изоформе 2 человеческого везикулярного переносчика моноаминов, интегральному белку
25 мембран, который транспортирует моноамины, в особенности нейромедиаторы, такие как допамин, норэпинефрин, серотонин и гистамин, из клеточного цитозоля в синаптические везикулы.

[0060] В контексте данного описания термины "VMAT2-ингибитор", "ингибировать VMAT2" или "ингибирование VMAT2" относятся к способности
30 соединения, описанного в данной заявке, изменять функцию VMAT2. VMAT2-ингибитор может блокировать или уменьшать активность VMAT2 путем образования обратимой или необратимой ковалентной связи между ингибитором и VMAT2 или через образование комплекса без образования ковалентной связи. Такое ингибирование может быть обнаружено только в определенных типах

клеток или может возникать при наступлении определенного биологического события. Термины "VMAT2-ингибитор", "ингибировать VMAT2" или "ингибирование VMAT2" также относятся к изменению функции VMAT2 путем уменьшения вероятности образования комплекса между VMAT2 и природным субстратом.

[0061] Предложен способ введения ингибитора везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, пациенту, нуждающемуся в таком введении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества данного VMAT2-ингибитора и информирование пациента или представителя медицинского персонала о том, что не рекомендовано одновременное введение сильного индуктора цитохрома P450 3A4 (CYP3A4).

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения способ дополнительно включает определение того, водят ли пациенту сильный индуктор цитохрома CYP3A4.

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения пациента или представителя медицинского персонала информируют о том, что следует избегать одновременного введения сильного индуктора цитохрома CYP3A4 или следует отменить введение данного индуктора.

[0064] Также предложен способ введения ингибитора везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, пациенту, нуждающемуся в таком введении, который получает лечение сильным индуктором цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), включающий: отмену лечения сильным индуктором цитохрома CYP3A4 и последующее введение пациенту VMAT2-ингибитора, что позволяет избежать использования VMAT2-ингибитора в комбинации с сильным индуктором цитохрома CYP3A4.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения сильный индуктор цитохрома CYP3A4 выбран из невирапина, пентобарбитала, фенитоина, лумакафтора, рифабутина, рифампицина, карбамазепина, фосфенитоина,

фенобарбитала, примидона, энзалутамида, митотана и St. John's Wort (зверобоя). Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения сильный индуктор цитохрома CYP3A4 выбран из рифампицина, карбамазепина, фенитоина и St. John's Wort. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения

5 сильный индуктор цитохрома CYP3A4 представляет собой рифампицин.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят пациенту для лечения неврологического или психического заболевания или расстройства.

[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения

10 неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство, аффективное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, манию на фоне аффективного расстройства, депрессию на фоне аффективного расстройства, терапевтически-резистентное

15 расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Найхана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора и атаксии, ассоциированный с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хореоакантоцитоз.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения

20 неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой позднюю дискинезию. Согласно некоторым

25 вариантам осуществления изобретения гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой синдром Жилия де ла Туретта. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой болезнь Гентингтона. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения гиперкинетическое

30 двигательное расстройство представляет собой тики. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой атаксию,

хорею, дистонию, болезнь Гентингтона, миоклонию, синдром усталых ног или треморы.

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят перорально.

5 [0070] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в форме таблетки или капсулы.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят независимо от приема пищи.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор представляет собой валбеназин, или его фармацевтически приемлемую соль и/или изотопный вариант. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор представляет собой валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор представляет собой валбеназина тозилатную соль. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор представляет собой дитозилатную соль валбеназина. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор представляет собой изотопный вариант, а именно: L-валина (2*R*,3*R*,11*bR*)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-9,10-ди(метокси-*d*₃)-3-(2-метилпропил)-2*H*-бензо[*a*]хинолизин-2-иловый эфир или его фармацевтически приемлемую соль.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор представляет собой (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль и/или изотопный вариант. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор представляет собой (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор представляет собой изотопный вариант, а именно: (+)- α -3-изобутил-9,10-ди(метокси-*d*₃)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол или его фармацевтически приемлемую соль.

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в количестве, эквивалентном количеству свободного основания валбеназина в диапазоне от приблизительно 20 мг до приблизительно 160 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор

вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 20 мг свободного основания валбеназина. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 40 мг свободного основания валбеназина. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 60 мг свободного основания валбеназина. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 80 мг свободного основания валбеназина. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 120 мг свободного основания валбеназина. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 160 мг свободного основания валбеназина.

[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в течение первого периода времени в "первом количестве", и затем количество VMAT2-ингибитора увеличивают до "второго количества". Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения первый период времени составляет одну неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения "первое количество" эквивалентно приблизительно 40 мг свободного основания валбеназина. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения "второе количество" эквивалентно приблизительно 80 мг свободного основания валбеназина.

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в количестве, достаточном для достижения значений максимальной концентрации (C_{\max}) (+)- α -DHTBZ в плазме крови в диапазоне от приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и значений минимальной концентрации (C_{\min}) (+)- α -DHTBZ в плазме крови по меньшей мере 15 нг на мл плазмы в течение периода времени, составляющего 8 ч.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в количестве, достаточном для достижения значений максимальной концентрации (C_{\max}) (+)- α -DHTBZ в плазме крови в диапазоне от приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и значений минимальной концентрации в плазме крови (C_{\min}), находящихся ориентировочно

в диапазоне приблизительно по меньшей мере 33%-50% от C_{\max} , в течение периода времени, составляющего 12 ч.

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения VMAT2-ингибитор вводят в количестве, достаточном для достижения: (i) терапевтического диапазона концентраций (+)- α -DHTBZ от приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и (ii) пороговой концентрации (+)- α -DHTBZ по меньшей мере 15 нг на мл плазмы в течение периода времени от приблизительно 8 ч до приблизительно 24 ч.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения предложен способ лечения неврологического или психического заболевания или расстройства, который включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей VMAT2-ингибитор в количестве, достаточном для достижения значений максимальной концентрации (C_{\max}) R,R,R -DHTBZ в плазме крови в диапазоне от приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и значений минимальной концентрации (C_{\min}) R,R,R -DHTBZ в плазме крови по меньшей мере 15 нг на мл плазмы в течение периода времени, составляющего 8 ч.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения C_{\max} соединения R,R,R -DHTBZ составляет приблизительно 15 нг/мл, приблизительно 20 нг/мл, приблизительно 25 нг/мл, приблизительно 30 нг/мл, приблизительно 35 нг/мл, приблизительно 40 нг/мл, приблизительно 45 нг/мл, приблизительно 50 нг/мл, приблизительно 55 нг/мл или приблизительно 60 нг/мл плазмы. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения C_{\min} соединения R,R,R -DHTBZ составляет по меньшей мере 15 нг/мл, по меньшей мере 20 нг/мл, по меньшей мере 25 нг/мл, по меньшей мере 30 нг/мл или по меньшей мере 35 нг/мл плазмы в течение периода времени, составляющего 8 ч, 12 ч, 16 ч, 20 ч, 24 ч, 28 ч или 32 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения C_{\min} соединения R,R,R -DHTBZ находится в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 35 нг/мл.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для получения значений C_{\max} соединения R,R,R -DHTBZ в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 60 нг/мл плазмы и значений C_{\min} , составляющих приблизительно по меньшей мере 33% от C_{\max} , в течение периода времени,

составляющего 24 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для получения значений C_{\max} соединения *R,R,R*-DHTBZ в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 60 нг/мл плазмы и значений C_{\min} , составляющих

5 приблизительно по меньшей мере 50% от C_{\max} , в течение периода времени, составляющего 24 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для получения значений C_{\max} соединения *R,R,R*-DHTBZ в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 60 нг/мл плазмы и значений C_{\min} , находящихся

10 ориентировочно в диапазоне приблизительно по меньшей мере 33%-50% от C_{\max} , в течение периода времени, составляющего 24 ч.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для получения значений C_{\max} соединения *R,R,R*-DHTBZ в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 60 нг/мл плазмы и значений C_{\min} , составляющих

15 приблизительно по меньшей мере 33% от C_{\max} , в течение периода времени, составляющего 12 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для получения значений C_{\max} соединения *R,R,R*-DHTBZ в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 60 нг/мл плазмы и значений C_{\min} , составляющих

20 приблизительно по меньшей мере 50% от C_{\max} , в течение периода времени, составляющего 12 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для получения значений C_{\max} соединения *R,R,R*-DHTBZ в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 60 нг/мл плазмы и значений C_{\min} , находящихся

25 ориентировочно в диапазоне приблизительно по меньшей мере 33%-50% от C_{\max} , в течение периода времени, составляющего 12 ч.

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят субъекту в количестве, которое позволяет

30 получать значения C_{\max} соединения *R,R,R*-DHTBZ в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 60 нг/мл плазмы и значения C_{\min} в диапазоне от приблизительно 5 нг/мл до приблизительно 30 нг/мл плазмы в течение периода времени, составляющего 24 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят субъекту в количестве,

которое позволяет получать значения C_{\max} соединения R,R,R -DHTBZ в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 60 нг/мл плазмы и значения C_{\min} в диапазоне от приблизительно 7,5 нг/мл до приблизительно 30 нг/мл плазмы в течение периода времени, составляющего 24 ч.

5 [0084] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения предложен способ лечения неврологических или психических заболеваний или расстройств, который включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей, в качестве активного фармацевтического ингредиента, VMAT2-ингибитор в количестве, достаточном для получения (i) терапевтического

10 диапазона концентраций R,R,R -DHTBZ от приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и (ii) пороговой концентрации R,R,R -DHTBZ по меньшей мере 15 нг на мл плазмы в течение периода времени от приблизительно 8 ч до приблизительно 24 ч.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения

15 терапевтический диапазон концентраций R,R,R -DHTBZ представляет собой диапазон от приблизительно 15 нг до приблизительно 35 нг, до приблизительно 40 нг, до приблизительно 45 нг, до приблизительно 50 нг или до приблизительно 55 нг на мл плазмы.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения пороговая

20 концентрация R,R,R -DHTBZ составляет приблизительно 15 нг/мл, приблизительно 20 нг/мл, приблизительно 25 нг/мл, приблизительно 30 нг/мл, приблизительно 35 нг/мл, приблизительно 40 нг/мл, приблизительно 45 нг/мл, приблизительно 50 нг/мл, приблизительно 55 нг/мл или приблизительно 60 нг/мл плазмы в течение периода времени, составляющего приблизительно 8 ч,

25 приблизительно 12 ч, приблизительно 16 ч, приблизительно 20 ч, приблизительно 24 ч, приблизительно 28 ч или приблизительно 32 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения пороговая концентрация R,R,R -DHTBZ находится в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 35 нг/мл в течение периода времени от приблизительно 8 ч до приблизительно 24 ч.

30 [0087] Концентрации в плазме могут быть измерены с использованием методик, известных в данной области техники, обычно с использованием tandemной масс-спектропии.

[0088] Также предложен ингибитор везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранный из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-

1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или расстройства у нуждающегося в таком лечении пациента, в отношении которого предварительно принято решение о необходимости отмены лечения сильным индуктором цитохрома CYP3A4, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества VMAT2-ингибитора.

[0089] Также предложен ингибитор везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранный из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или расстройства у нуждающегося в таком лечении пациента, включающий: определение того, водят ли пациенту сильный индуктор цитохрома CYP3A4, выбор для лечения пациента, которому не вводят сильный индуктор цитохрома CYP3A4, и введение выбранному пациенту терапевтически эффективного количества VMAT2-ингибитора.

[0090] Также предложен ингибитор везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранный из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, для применения в способ лечения неврологического или психического заболевания или расстройства у нуждающегося в таком лечении пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества VMAT2-ингибитора, последующее определение того, водят ли пациенту сильный индуктор цитохрома CYP3A4, выбор для лечения пациента, которому не вводят сильный индуктор цитохрома CYP3A4, и введение пациенту терапевтически эффективного количества VMAT2-ингибитора.

[0091] Валбеназин может быть получен в соответствии с патентами США № 8039627 и 8357697, содержание каждого из которых включено в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте. Тетрабеназин может быть введен с использованием ряда методик, включающих препараты, описанные в РСТ-публикациях WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, содержание

каждой из которых включено в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения валбеназин, используемый в композициях и способах, предложенных в настоящем изобретении, находится в полиморфной форме I, описанной в патенте США № 5 15/338214, содержание которого включено в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Фармацевтические композиции

[0092] Также предложена композиция для лечения пациента, нуждающегося в ингибиторе везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранном из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, содержащая терапевтически эффективное количество данного VMAT2-ингибитора, введение которой предполагает, что пациента или представителя медицинского персонала информируют о том, что не рекомендовано одновременное введение сильного индуктора цитохрома P450 3A4 (CYP3A4).

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения пациента или представителя медицинского персонала информируют о том, что следует избегать одновременного введения сильного индуктора цитохрома CYP3A4 или следует отменить введение данного индуктора.

[0094] Также предложена композиция для лечения пациента, который нуждается в ингибиторе везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранном из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, и получает лечение сильным индуктором цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), содержащая данный VMAT2-ингибитор, введение которой предполагает, что лечение сильным индуктором цитохрома CYP3A4 отменяют до введения композиции пациенту, что позволяет избежать использования композиции в комбинации с сильным индуктором цитохрома CYP3A4.

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция, предложенная в изобретении, предназначена для лечения неврологического или психического заболевания или расстройства.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию по изобретению вводят в количестве, эквивалентном количеству свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору, в диапазоне от приблизительно 20 мг до приблизительно 120 мг.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию по изобретению вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 20 мг свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию по изобретению вводят в количестве, эквивалентном
10 приблизительно 40 мг свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию по изобретению вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 80 мг свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору. Согласно некоторым вариантам осуществления
15 изобретения композицию по изобретению вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 60 мг свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию по изобретению вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 120 мг свободного основания валбеназина, соответствующего
20 данному VMAT2-ингибитору.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию по изобретению вводят в течение первого периода времени в "первом количестве", исходя из содержания VMAT2-ингибитора, и затем количество композиции увеличивают до "второго количества". Согласно
25 некоторым вариантам осуществления изобретения первый период времени составляет одну неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения "первое количество" эквивалентно приблизительно 40 мг свободного основания валбеназина. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения "второе количество" эквивалентно приблизительно 80 мг свободного
30 основания валбеназина.

[0098] В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция для применения в лечении неврологических или психических заболеваний или расстройств, содержащая VMAT2-ингибитор, в качестве

активного фармацевтического ингредиента, в комбинации с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

[0099] Выбор эксципиента в большой степени зависит от таких факторов, как конкретный путь введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность активного ингредиента и свойства лекарственной формы.

[0100] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде лекарственных форм для однократного приема или лекарственных форм для многократного приема. Лекарственные формы для однократного приема в контексте данного описания относятся к физически дискретным единицам, подходящим для введения человеку и животным, которые упакованы по отдельности, в соответствии с тем, как принято в данной области техники. Каждая однократная доза содержит заданное количество активного(ых) ингредиента(ов), достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимыми фармацевтическими носителями или эксципиентами. Примеры лекарственных форм для однократного приема включают ампулы, шприцы и отдельно упакованные таблетки и капсулы. Лекарственные формы для однократного приема можно вводить частями или в кратном количестве. Лекарственная форма для многократного приема представляет собой множество идентичных лекарственных форм для однократного приема, упакованных в один контейнер, и предназначена для введения отдельными единицами лекарственной формы для однократного приема. Примеры лекарственных форм для многократного приема включают флаконы, банки, содержащие таблетки или капсулы, или банки объемом несколько пинт или галлонов.

[0101] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть введены отдельно, или в комбинации с одним или более чем одним другим соединением, предложенным в данном изобретении, одним или более чем одним другим активным ингредиентом. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде различных лекарственных форм для перорального, парентерального и местного введения. Данные фармацевтические композиции также могут быть представлены в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением, включая лекарственные формы с отсроченным, расширенным, пролонгированным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, ускоренным

и быстрым, нацеленным, программируемым высвобождением и удерживаемые в желудке лекарственные формы. Данные лекарственные формы могут быть получены в соответствии со стандартными методиками и методиками, известными специалистам в данной области техники. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть введены за один прием или за несколько приемов, следующих через определенные промежутки времени. Необходимо понимать, что точная доза и длительность лечения могут зависеть от возраста, массы и состояния пациента, которого лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или путем экстраполяции данных *in vivo* или *in vitro* исследований или диагностических данных. Кроме того, следует понимать, что специальный режим введения, подобранный конкретному индивидууму, со временем должен корректироваться в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, осуществляющего введение или наблюдающего за введением препаратов.

Пероральное введение

[0102] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде твердых, мягких или жидких лекарственных форм для перорального введения. В контексте данного описания пероральное введение также включает трансбуккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают таблетки, капсулы, пилюли, троше, леденцы, пастилки, крахмальные облатки, пеллеты, жевательные резинки, содержащие лекарственное вещество, гранулы, нерасфасованные порошки, шипучие или нешипучие порошки или гранулы, растворы, эмульсии, суспензии, растворы, вафли, вскрываемые капсулы, эликсиры и сиропы, но не ограничены ими. В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам) фармацевтические композиции могут содержать один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, включая, без ограничения, связующие вещества, наполнители, разбавители, разрыхлители, увлажняющие агенты, смазывающие вещества, скользящие вещества, окрашивающие агенты, ингибиторы подвижности красителя, подслащивающие агенты и корригенты.

[0103] Связующие вещества или грануляторы придают таблеткам когезивность, что позволяет таблеткам оставаться неповрежденными после прессования. Подходящие связующие вещества или грануляторы включают, без ограничения, крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и пептизированный крахмал (например STARCH 1500); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, меласса и лактоза; природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт ирландского мха, камедь Panwar, камедь гхатти, желирующее вещество из оболочек семян подорожника, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), вигум, листовенничный арабиногалактан, 10 порошковый трагакант и гуаровая камедь; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); 15 микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и смеси указанных веществ. Подходящие наполнители включают, без ограничения, тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, 20 пептизированный крахмал и смеси указанных веществ. Количество связующего вещества или наполнителя в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем изобретении, может составлять от приблизительно 50 до приблизительно 99% по массе.

[0104] Подходящие разбавители включают гидрофосфат кальция, сульфат 25 кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и сахарную пудру, но не ограничены ими. Некоторые разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозит, когда присутствуют в достаточном количестве, могут придавать прессованным таблеткам свойства, позволяющие им разрушаться во рту при жевании. Такие 30 прессованные таблетки могут быть использованы в качестве жевательных таблеток.

[0105] Подходящие разрыхлители включают, без ограничения, агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; продукты переработки древесины; натуральную губку; катионообменные смолы;

альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и вигум HV; цитрусовую
пульпу; поперечносшитые целлюлозы, такие как кроскармелоза; сетчатые
полимеры, такие как кросповидон; поперечносшитые крахмалы; карбонат
кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как натриевая соль гликолята
5 крахмала; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал,
картофельный крахмал, маниоковый крахмал и пептизированный крахмал; глины;
альгины и смеси указанных веществ. Количество разрыхлителя в
фармацевтических композициях, предложенных в настоящем изобретении,
зависит от типа препарата и может быть легко определено средними
10 специалистами в данной области техники. Фармацевтические композиции,
предложенные в настоящем изобретении, могут содержать разрыхлитель в
количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 15% или от приблизительно
1 до приблизительно 5% по массе.

[0106] Подходящие смазывающие вещества включают, без ограничения,
15 стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; легкое минеральное масло;
глицерин; сорбит; маннит; гликоли, такие как глицеринбегенат и
полиэтиленгликоль (PEG); стеариновую кислоту; лаурилсульфат натрия; тальк;
гидрогенизированное растительное масло, включая арахисовое масло, хлопковое
масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло
20 и соевое масло; стеарат цинка; этиловый эфир олеиновой кислоты; этиловый эфир
лауриновой кислоты; агар; крахмал; ликоподий; диоксид кремния или силикагели,
такие как AEROSIL[®]200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-0-SIL[®] (Cabot Co.
of Boston, MA); и смеси указанных веществ. Фармацевтические композиции,
предложенные в настоящем изобретении, могут содержать смазывающее
25 вещество в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% по массе.
Подходящие скользящие вещества включают коллоидный диоксид кремния,
CAB-0-SIL[®] (Cabot Co. of Boston, MA) и безасбестовый тальк. Окрашивающие
агенты включают любые одобренные сертифицированные водорастворимые
FD&C-красители и водонерастворимые FD&C-красители, суспендированные в
30 гидрате окиси алюминия, и цветные лаки, а также смеси указанных веществ.
Цветной лак получают путем адсорбции водорастворимого красителя на
гидроксиде тяжелого металла, что приводит к образованию нерастворимой формы
красителя. Корригенты включают натуральные корригенты, экстрагированные из
растений, например из фруктов, и синтетические смеси соединений, которые

вызывают приятное вкусовое ощущение, такие как мята перечная и метилсалицилат. Подслащивающие агенты включают сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин, и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгирующие агенты включают желатин, гуммиарабик, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат (TWEEN[®] 20), полиоксиэтилен (80) сорбитан моноолеат (TWEEN[®] 80) и триэтаноламинавая соль олеиновой кислоты. Суспендирующие и диспергирующие агенты включают натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, пектин, трагакант, вигум, гуммиарабик, натриевую соль карбометилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Консерванты включают глицерин, метилпарабен и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Увлажняющие агенты включают пропиленгликоля моностеарат, сорбитан моноолеат, диэтиленгликоля монолаурат и полиоксиэтиленовый эфир лаурилового спирта. Растворители включают глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры неводных жидкостей, используемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Органические кислоты включают лимонную и винную кислоту. Источники диоксида углерода включают бикарбонат натрия и карбонат натрия.

[0107] Необходимо понимать, что многие носители и эксципиенты могут выполнять несколько функций, даже в составе одного и того же препарата. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде прессованных таблеток, таблетированных порошков, жевательных леденцов, быстрорастворимых таблеток, многократно прессованных таблеток или таблеток с энтеросолюбильным покрытием, таблеток с сахарным покрытием или таблеток с пленочным покрытием. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием представляют собой прессованные таблетки покрытые веществами, которые устойчивы к действию желудочной кислоты, но растворяются или разрушаются в кишечнике, таким образом защищая активные ингредиенты от кислой среды желудка. Энтеросолюбильные покрытия включают жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, аммонизированный шеллак и ацетофталаты целлюлозы, но не ограничены ими. Таблетки с сахарным покрытием представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, что может быть использовано для маскировки неприятных вкусов и запахов и для защиты таблеток от окисления. Таблетки с пленочным покрытием

представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты тонким слоем или пленкой водорастворимого вещества. Пленочные покрытия включают гидроксипропилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленгликоль 4000 и ацетат целлюлозы, но не ограничены ими.

5 Пленочное покрытие придает таблетке такие же основные свойства, как и сахарное покрытие. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, изготовленные с использованием более чем одного цикла прессования, и включают многослойные таблетки и таблетки с прессованным или сухим покрытием.

10 [0108] Таблетированные лекарственные формы могут быть получены из активного ингредиента в порошковой, кристаллической или гранулированной форме, который может быть использован один или в комбинации с одним или более чем одним носителем или эксципиентом, приведенными в данном описании, включая связующие вещества, разрыхлители, полимеры для
15 контролируемого высвобождения, смазывающие вещества, разбавители и/или красящие вещества. Корригенты и подслащивающие агенты часто используют при изготовлении жевательных таблеток и леденцов.

[0109] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде мягких или твердых капсул,
20 которые могут быть изготовлены из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула, заполняемая сухим веществом (DFC), состоит из двух секций, которые входят одна в другую, таким образом полностью защищая активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую шаровидную оболочку,
25 например желатиновую оболочку, которую пластифицируют путем добавления глицерина, сорбита или аналогичного полиола. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. К подходящим консервантам относятся консерванты, приведенные в данном описании, включая метилпарабены и пропилпарабены и сорбиновую кислоту.
30 Жидкие, мягкие и твердые лекарственные формы, предложенные в настоящем изобретении, могут быть заключены в капсулу. Подходящие жидкие и мягкие лекарственные формы включают растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы также могут иметь покрытия,

известные специалистам в данной области техники, предназначенные для модификации или замедления растворения активного ингредиента.

[0110] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде жидких и мягких лекарственных форм, включая эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в виде мелких глобул в другой жидкости, типа масло в воде или вода в масле. Эмульсии могут включать фармацевтически приемлемые неводные жидкости или растворители, эмульгирующий агент и консервант. Суспензии могут включать фармацевтически приемлемый суспендирующий агент и консервант. Водные спиртовые растворы могут включать фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь низшего алкилальдегида (термин "низший" означает алкил, имеющий от 1 и 6 атомов углерода), например ацетальдегида диэтилацеталь; и смешивающийся с водой растворитель, имеющий одну или более чем одну гидроксильную группу, такой как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры представляют собой прозрачные подслащенные водно-спиртовые растворы. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например сахарозы, и также могут содержать консервант. Для удобства измерения при введении жидкая лекарственная форма, например раствор в полиэтиленгликоле, может быть разбавлена достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например воды.

[0111] Другие используемые жидкие и мягкие лекарственные формы включают, без ограничения, лекарственные формы, содержащие активный (ые) ингредиент(ы), предложенный(ые) в настоящем изобретении, и диалкилированный моно- или поли-алкиленгликоль, включая 1,2-диметоксиметан, диэтиленгликоля диметиловый эфир, триэтиленгликоля диметиловый эфир, тетраэтиленгликоля диметиловый эфир, полиэтиленгликоля (350) диметиловый эфир, полиэтиленгликоля (550) диметиловый эфир, полиэтиленгликоля (750) диметиловый эфир, где числа 350, 550 и 750 обозначают приблизительно среднюю молекулярную массу полиэтиленгликоля. Данные препараты могут дополнительно содержать один или более чем один антиоксидант, такой как бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксанизол (ВНА), пропиловый эфир галловой кислоты,

витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит натрия, метабисульфит натрия, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры, а также дитиокарбаматы.

5 [0112] Фармацевтические композиции для перорального введения, предложенные в настоящем изобретении, также могут быть представлены в форме липосом, мицелл, микросфер или наносистем.

[0113] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде нешипучих или шипучих гранул и
10 порошков, которые подлежат восстановлению с получением жидкой лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, используемые в нешипучих гранулах или порошках, могут включать разбавители, подсластители и увлажняющие агенты. Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать
15 органические кислоты и источник диоксида углерода. Во всех вышеупомянутых лекарственных формах могут быть использованы окрашивающие агенты и корригенты. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая лекарственные
20 формы с отсроченным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, нацеленным и программируемым высвобождением.

[0114] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть получены в виде препарата, содержащего другие активные ингредиенты, которые не ухудшают желаемый терапевтический эффект,
25 или с веществами, которые усиливают желаемый эффект, такими как антациды, ингибиторы протонной помпы и антагонисты H₂-рецептора.

[0115] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть введены парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации с целью локального или системного введения. Парентеральное
30 введение, в контексте данного описания, включает внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение.

Парентеральное введение

[0116] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде любых лекарственных форм, подходящих для парентерального введения, включая растворы, суспензии, 5 эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть получены в соответствии со стандартными методиками, известными специалистам в области фармацевтики.

[0117] Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального 10 введения, могут включать один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель и эксципиент, включая, без ограничения, водные наполнители, водорастворимые наполнители, неводные наполнители, противомикробные агенты или консерванты, препятствующие росту микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические 15 агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, увлажняющие или эмульгирующие агенты, комплексообразующие агенты, связывающие или хелатообразующие агенты, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, регуляторы pH и инертные газы.

[0118] Подходящие водные наполнители включают воду, солевой раствор, 20 физиологический раствор или фосфатно-солевой буфер (PBS), раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, изотонический раствор декстрозы для инъекций, стерильную воду для инъекций, раствор декстрозы и раствор Рингера с лактатом для инъекций, но не ограничены ими. Неводные 25 наполнители включают, без ограничения, нелетучие масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, подсолнечное масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло и среднецепочечные триглицериды кокосового масла и пальмоядрового масла. Водорастворимые наполнители 30 включают этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, *N*-метил-2-пирролидон, диметилацетамид и диметилсульфоксид, но не ограничены ими.

[0119] Подходящие противомикробные агенты или консерванты включают, без ограничения, фенолы, крезолы, меркурирующие агенты, бензиловый спирт, хлорбутанол, *пара*-гидроксибензойной кислоты метиловый и пропиловый эфиры, тиомерсал, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, метилпарабен и пропилпарабен и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические агенты включают хлорид натрия, глицерин и декстрозу, но не ограничены ими. Подходящие буферные агенты включают фосфат и цитрат, но не ограничены ими. К подходящим антиоксидантам относятся антиоксиданты, приведенные в данном описании, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают, без ограничения, прокаина гидрохлорид. К подходящим суспендирующим и диспергирующим агентам относятся суспендирующие и диспергирующие агенты, приведенные в данном описании, включая натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, и поливинилпирролидон. Подходящие эмульгирующие агенты включают эмульгирующие агенты, приведенные в данном описании, включая полиоксиэтилен сорбитан монолаурат, полиоксиэтилен (80) сорбитан моноолеат и триэтаноламиновою соль олеиновой кислоты. Подходящие связывающие или хелатообразующие агенты включают, без ограничения, ЭДТА. Подходящие регуляторы pH включают гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту, но не ограничены ими. Подходящие комплексообразующие агенты включают, без ограничения, циклодекстрины, в том числе альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, (сульфобутиловый эфир)-бета-циклодекстрин и (сульфобутиловый эфир)-7-бета-циклодекстрин (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

[0120] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть получены в виде препарата для однократного или многократного введения. Препараты, содержащие однократную дозу, упакованы в ампулу, пробирку или шприц. Парентеральные препараты, предназначенные для многократного введения, должны содержать противомикробный агент в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные препараты должны быть стерильными, как это известно и принято в данной области техники.

[0121] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения предложены фармацевтические композиции в виде готовых к использованию

стерильных растворов. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения предложены фармацевтические композиции в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая лиофилизированные порошки и таблетки для подкожных инъекций, подлежащие восстановлению в наполнителе перед использованием. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения предложены фармацевтические композиции в виде готовых к использованию стерильных суспензий. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения предложены фармацевтические композиции в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, подлежащих восстановлению в наполнителе перед использованием. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения предложены фармацевтические композиции в виде готовых к использованию стерильных эмульсий.

[0122] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая лекарственные формы с отсроченным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, нацеленным и программируемым высвобождением.

[0123] Фармацевтические композиции, предназначенные для введения в виде имплантируемого депо, могут быть представлены в виде суспензии, твердого вещества, полужидкого вещества или тиксотропной жидкости. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, диспергированы в твердом внутреннем матриксе, окруженном внешней полимерной мембраной, которая нерастворима в физиологических жидкостях, но позволяет активному ингредиенту фармацевтических композиций диффундировать наружу.

[0124] Подходящие внутренние матриксы включают полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, силикон-карбонатные сополимеры, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллаген, поперечносшитый поливиниловый спирт и поперечносшитый частично гидролизованный поливинилацетат.

[0125] Подходящие внешние полимерные мембраны включают полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, ионсодержащий полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, тройной сополимер этилена, винилацетата и винилового спирта и сополимер этилена и винилоксиэтанола.

10

Местное введение

[0126] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть введены местно на кожу, в физиологические отверстия или на слизистую оболочку. Местное введение, в контексте данного описания, включает (внутри)кожное, конъюнктивальное, внутрироговичное, внутриглазное, глазное, аурикулярное (ушное), трансдермальное, назальное, вагинальное, уретральное, респираторное и ректальное введение.

15

[0127] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде любых лекарственных форм, подходящих для местного введения с целью оказания местного или системного воздействия, включая эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, присыпки, повязки, эликсиры, лосьоны, суспензии, тинктуры, пасты, пены, пленки, аэрозоли, растворы для промывания, спреи, суппозитории, бинты, трансдермальные пластыри. Препарат для местного введения фармацевтических композиций, предложенных в изобретении, также может содержать липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

20

25

[0128] Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, подходящие для использования в препаратах для местного введения, предложенных в изобретении, включают водные наполнители, водорастворимые наполнители, неводные наполнители, противомикробные агенты или консерванты, препятствующие росту микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, увлажняющие или эмульгирующие агенты, комплексообразующие агенты, связывающие или

30

хелатообразующие агенты, вещества, способствующие проникновению, криопротекторы, лиопротекторы, загустители и инертные газы, но не ограничены ими.

5 [0129] Местное введение фармацевтических композиций также может осуществлено путем электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза и микроигльной или безыгльной инъекции, например POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) и BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

10 [0130] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в форме мазей, кремов и гелей. Подходящие мазевые основы включают масляные или углеводородные основы, включая, например, свиное сало, свиное сало с бензойной кислотой, оливковое масло, хлопковое масло и другие масла, медицинский вазелин; эмульгируемые или абсорбирующие основы, такие как гидрофильный вазелин, гидроксистеарин
15 сульфат и безводный ланолин; водоудаляемые основы, такие как гидрофильная мазь; водорастворимые мазевые основы, включая полиэтиленгликоли различной молекулярной массы; основы для эмульсий типа вода в масле (W/O) или типа масло в воде (O/W), включая цетиловый спирт, глицерил моностеарат, ланолин и стеариновую кислоту. Данные наполнители представляют собой смягчающие
20 средства, но обычно требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

[0131] Подходящая кремовая основа может представлять собой эмульсию типа масло в воде или эмульсию типа вода в масле. Кремовые наполнители могут быть водосмываемыми, и могут содержать масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также называемая "внутренней" фазой, обычно содержит
25 вазелин и жирный спирт, такой как цетиловый или стеариловый спирт. Обычно, хотя и необязательно, объем водной фазы превышает объем масляной фазы, и, как правило, водная фаза содержит увлажнитель. Эмульгатор, используемый в препаратах в форме крема, может представлять собой неионное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество.

30 [0132] Гели представляют собой полутвердые системы типа суспензий. Однофазные гели содержат органические макромолекулы, по существу равномерно распределенные в жидком носителе. Подходящие желатинирующие агенты включают сетчатые полимеры акриловой кислоты, такие как карбомеры, карбоксиполиалкилены, Карбопол®; гидрофильные полимеры, такие как оксиды

полиэтилена, сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена и поливиниловый спирт; целлюлозные полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат и метилцеллюлоза; камеди, такие как трагакант и ксантановая камедь; натрия альгинат и желатин. Для получения однородного геля могут быть добавлены диспергирующие агенты, такие как спирт или глицерин, или желатинирующий агент может быть диспергирован путем растирания, механического смешивания и/или перемешивания.

10 [0133] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть введены ректальным, уретральным, вагинальным или перивагинальным путем в форме суппозитория, пессария, бужей, припарок или катаплазмы, паст, порошков, повязок, кремов, пластырей, контрацептивов, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пен, спреев или клизм. Данные
15 лекарственные формы могут быть получены с использованием стандартных методик.

[0134] Ректальные, уретральные, и вагинальные суппозитории представляют собой твердую массу, предназначенную для введения в физиологические отверстия, данные суппозитории являются твердыми при обычных температурах,
20 но плавятся или размягчаются при температуре тела с высвобождением активного(ых) ингредиента(ов) внутри данных отверстий. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают наполнители, такие как усилители жесткости, обеспечивающие температуру плавления, близкую к температуре тела, при их использовании с
25 фармацевтическими композициями, предложенными в изобретении; и антиоксиданты, такие, как определено в данном описании, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие наполнители включают масло какао (теоброминное масло), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль), спермацет, парафин, белый и желтый воск и подходящие смеси моно-, ди- и
30 триглицеридов жирных кислот, гидрогели, такие как поливиниловый спирт, гидроксипропил метакрилат, полиакриловая кислота; глицеринозированный желатин, но не ограничены ими. Могут быть использованы комбинации различных наполнителей. Ректальные и вагинальные суппозитории могут быть получены с использованием методик прессования или формования. Стандартная

масса ректального и вагинального суппозитория составляет приблизительно от 2 до 3 г.

5 [0135] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть введены в глаз в форме растворов, суспензий, мазей, эмульсий, гелеобразующих растворов, порошков для растворения, гелей, глазных вкладок и имплантатов.

10 [0136] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть введены интраназальным путем или путем ингаляции в дыхательные пути. Данные фармацевтические композиции могут быть представлены в форме аэрозоля или раствора для доставки с использованием аэрозольного контейнера, насоса, распылителя, атомизатора, такого как электрогидродинамический атомизатор, создающий мелкодисперсный туман, или небулайзера, как такового или в комбинации с подходящим пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также могут быть представлены в виде сухого порошка для инсуффляции, как такового или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды; и назальных капель. Порошок, предназначенный для интраназального использования, может содержать биоадгезивный агент, включая хитозан или циклодекстрин.

20 [0137] Растворы или суспензии, предназначенные для использования с аэрозольным контейнером, насосом, распылителем, атомизатором или небулайзером, могут содержать этанол, водный этанол или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или пролонгирования высвобождения активного ингредиента, предложенного в настоящем изобретении, пропеллент в качестве растворителя и/или поверхностно-активное вещество, такое как сорбитан триолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

30 [0138] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть измельчены до размера, подходящего для доставки путем ингаляции, например до 50 микрон или менее или до 10 микрон или менее. Частицы такого размера могут быть получены с использованием методики измельчения, известной специалистам в данной области техники, такой как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с

кипящим слоем, обработка сверхкритической жидкостью с образованием наночастиц, гомогенизация под высоким давлением или распылительная сушка.

[0139] Капсулы, блистеры и картриджи, используемые в ингаляторе или инсуффляторе, могут содержать порошковую смесь фармацевтических композиций, предложенных в настоящем изобретении; подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал; и модификатор характеристик, такой как лейцин, маннит или стеарат магния. Может быть использована безводная лактоза или лактоза в форме моногидрата. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

10 Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, для введения путем ингаляции и интраназального введения могут дополнительно включать подходящий корригент, такой как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия.

[0140] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, для местного введения могут быть представлены в виде препарата с немедленным высвобождением или модифицированным высвобождением, включая отсроченное, замедленное, пульсирующее, контролируемое, нацеленное и программируемое высвобождение.

20 ***Модифицированное высвобождение***

[0141] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением. В контексте данного описания термин "модифицированное высвобождение" относится к лекарственной форме, у которой скорость или место высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) отличается от соответствующих характеристик лекарственной формы с немедленным высвобождением при использовании одного и того же пути введения. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают лекарственные формы с отсроченным, расширенным, пролонгированным, замедленным, пульсирующим или импульсным, контролируемым, ускоренным и быстрым, нацеленным, программируемым высвобождением и удерживаемые в желудке лекарственные формы.

[0142] Фармацевтические композиции в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением могут быть получены с использованием

различных устройств и методик получения модифицированного высвобождения, известных специалистам в данной области техники, включающих, без ограничения, матричные устройства с контролируемым высвобождением, осмотические устройства с контролируемым высвобождением, устройства с контролируемым высвобождением, содержащие множество частиц, ионообменные смолы, кишечнорастворимые покрытия, многослойные покрытия, микросферы, липосомы и их комбинации. Скорость высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) также может быть модифицирована с использованием частиц разных размеров и полиморфизма активного(ых) ингредиента(ов).

[0143] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением могут быть получены с использованием матричного устройства с контролируемым высвобождением, известного специалистам в данной области техники.

[0144] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции, предложенные в изобретении, в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением получают с использованием эродируемого матричного устройства, которое представляет собой набухающие, эродируемые или растворимые в воде полимеры, включающие синтетические полимеры и природные полимеры и производные, такие как полисахариды и белки.

[0145] Вещества, используемые для получения эродируемого матрикса включают, без ограничения, хитин, хитозан, декстран и пуллулан; агаровую камедь, гуммиарабик, камедь карайи, камедь бобов рожкового дерева, трагакантовую камедь, каррагинины, камедь гхатти, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как декстрин и мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; фосфатиды, такие как лецитин; альгинаты; пропиленгликоля альгинат; желатин; коллаген; и целлюлозные полимеры, такие как этилцеллюлоза (ЕС), метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), СМЕС, гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), целлюлозы ацетат (СА), целлюлозы пропионат (СР), целлюлозы бутират (СВ), целлюлозы ацетат-бутират (СAB), САР, САТ, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС,

гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-тримеллитат (HPMCAT) и этилгидроксиэтилцеллюлоза (ЕНЕС); поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; поливинилацетат; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; полиакриламид; полиакриловая кислота; сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); поли(2-гидроксиэтил-метакрилат); полилактиды; сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата; разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты; поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту и другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и (триметиламиноэтил)метакрилата хлорида.

[0146] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции получают с использованием неэродируемого матричного устройства. Активный(ые) ингредиент(ы) растворяют или диспергируют в инертном матриксе, и после введения он (они) высвобождается(ются) в основном за счет диффузии через данный инертный матрикс. Вещества, подходящие для использования в качестве неэродируемого матричного устройства, включают, без ограничения, нерастворимые пластики, такие как полиэтилен, полипропилен, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры метилакрилата и метилметакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутил-каучук, эпихлоргидрированные каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, тройной сополимер этилена, винилацетата и винилового спирта и сополимер этилена и винилоксиэтанола, поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, силиконкарбонатные сополимеры, и гидрофильные полимеры, такие как этилцеллюлоза, целлюлозы ацетат, кросповидон и поперечносшитый частично гидролизированный поливинилацетат; и соединения жирного ряда, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды.

[0147] В матричных системах с контролируемым высвобождением можно управлять желаемой кинетикой высвобождения, например, через тип используемого полимера, вязкость полимера, размер частиц полимера, и/или через активный(ые) ингредиент(ы), соотношение активного(ых) ингредиента(ов) и полимера, и через другие эксципиенты, используемые в композициях.

[0148] Фармацевтические композиции, предложенные в изобретении, в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением могут быть получены с использованием методик, известных специалистам в данной области техники, включая прямое прессование, сухую или мокрую грануляцию с последующим прессованием, грануляцию в расплаве с последующим прессованием.

[0149] Фармацевтические композиции, предложенные в изобретении, в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением могут быть получены с использованием осмотического устройства с контролируемым высвобождением, включая однокамерную систему, двухкамерную систему, технологию асимметричных мембран (АМТ) и систему с экструдруемым ядром (ЕСS). В общем случае такие устройства имеют по меньшей мере два компонента: (а) ядро, которое содержит активный(ые) ингредиент(ы), и (б) полупроницаемую мембрану с по меньшей мере одним каналом доставки, в которую заключено ядро. Полупроницаемая мембрана контролирует приток воды к ядру из используемого водного окружения, тем самым вызывая высвобождение лекарства путем экструзии через канал(ы) доставки.

[0150] Кроме активного(ых) ингредиента(ов) ядро осмотического устройства необязательно включает осмотический агент, который создает движущую силу для транспортировки воды из используемого окружения в ядро устройства. Один класс осмотических агентов представляет собой набухающие в воде гидрофильные полимеры, также называемые "осмополимерами" и "гидрогелями," включающие, без ограничения, гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (РЕО), полиэтиленгликоль (РЕG), полипропиленгликоль (РРG), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), полиакриловую кислоту, полиметакриловую кислоту, поливинилпирролидон (РVР), сетчатый РVР, поливиниловый спирт (РVА), сополимеры РVА/РVР, сополимеры РVА/РVР с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат и винулацетат, гидрофильные полиуретаны,

содержащие крупные РЕО-блоки, натрий-кроскармелозу, каррагинин, гидроксиэтилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), карбоксиметилцеллюлозу (СМС) и карбоксиэтилцеллюлозу (СЕС), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановую камедь и натриевую соль гликолята крахмала.

[0151] Другой класс осмотических агентов представляет собой вещества, создающие осмотическое давление, данные вещества способны впитывать воду, изменяя градиент осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Подходящие вещества, создающие осмотическое давление, включают, без ограничения, неорганические соли, такие как сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, фосфаты калия, карбонат натрия, сульфит натрия, сульфат лития, хлорид калия и сульфат натрия; сахара, такие как декстроза, фруктоза, глюкоза, инозит, лактоза, мальтоза, маннит, рафиноза, сорбит, сахароза, трегалоза и ксилит; органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, бензойная кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, себациновая кислота, сорбиновая кислота, адипиновая кислота, эдетовая кислота, глутаминовая кислота, *пара*-толуолсульфоновая кислота, янтарная кислота и винная кислота; мочевины и их смеси.

[0152] Осмотические агенты, имеющие разные скорости растворения, могут быть использованы для того, что регулировать на начальном этапе скорость доставки активного(ых) ингредиента(ов) из лекарственной формы. Например, использование аморфных сахаров, таких как Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) может обеспечить более быструю доставку в течение первых двух часов, что позволяет быстро получить желаемый терапевтический эффект, с последующим более медленным и непрерывным высвобождением оставшегося количества для поддержания желаемого уровня терапевтического или профилактического воздействия в течение длительного времени. В этом случае, активный(ые) ингредиент(ы) высвобождается(ются) с такой скоростью, которая позволяет восполнить метаболизированное или экскретированное количество активного ингредиента.

[0153] Ядро также может включать ряд других эксципиентов и носителей, таких, как определено в данном описании, позволяющих усилить полезные свойства лекарственной формы, или повысить ее стабильность, или облегчить ее получение.

[0154] Вещества, используемые для получения полупроницаемых мембран, включают различные типы акриловых соединений, виниловых соединений, простых эфиров, полиамидов, сложных полиэфиров и производных целлюлозы, которые являются водопроницаемыми и водонерастворимыми при физиологических рН или становятся водонерастворимыми в результате химического изменения, например сшивания. Примеры подходящих полимеров, используемых для получения покрытия, включают пластифицированный, непластифицированный и армированный целлюлозы ацетат (СА), целлюлозы диацетат, целлюлозы триацетат, СА пропионат, целлюлозы нитрат, целлюлозы ацетат-бутират (САВ), СА этил карбамат, САР, СА метил карбамат, СА сукцинат, целлюлозы ацетат-тримеллитат (САТ), СА диметиламиноацетат, СА этил карбонат, СА хлорацетат, СА этил оксалат, СА метил сульфонат, СА бутил сульфонат, СА *para*-толуол сульфонат, агар-ацетат, амилозы триацетат, бета-глюкана ацетат, бета-глюкана триацетат, ацетальдегид диметилацетат, триацетат камеди бобов рожкового дерева, гидроксिलированный этилен-винилацетат, ЕС, PEG, PPG, сополимеры PEG/PPG, PVP, НЕС, НРС, СМС, СМЕС, НРМС, НРМСР, НРМСАС, НРМСАТ, полиакриловые кислоты и сложные эфиры и полиметакриловые кислоты и сложные эфиры и их сополимеры, крахмал, декстран, декстрин, хитозан, коллаген, желатин, полиалкены, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, сложные и простые поливиниловые эфиры, натуральные воски и синтетические воски.

[0155] Полупроницаемая мембрана также может представлять собой гидрофобную микропористую мембрану, поры которой по существу заполнены газом и не смачиваются водной средой, но проницаемы для воды, такую, как описано в патенте США № 5798119. Такая гидрофобная, но водопроницаемая мембрана обычно состоит из гидрофобных полимеров, таких как полиалкены, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, производные полиакриловой кислоты, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливинилидена фторид, сложные и простые поливиниловые эфиры, натуральные воски и синтетические воски. Канал(ы) доставки на такой полупроницаемой мембране могут быть созданы путем механического или лазерного сверления после нанесения покрытия. Канал(ы) доставки также могут быть сформированы *in situ* в результате разрушения пробки

из водорастворимого вещества или в результате разрыва более тонкой части мембраны над выемкой в ядре. Кроме того, каналы доставки могут быть сформированы в процессе нанесения покрытия.

5 [0156] Общее количество высвобождаемого(ых) активного(ых) ингредиента(ов) и скорость высвобождения можно по существу регулировать путем изменения толщины и пористости полупроницаемой мембраны, композиции ядра и количества, размера и положения каналов доставки.

10 [0157] Фармацевтические композиции в виде лекарственной формы с осмотически контролируемым высвобождением могут дополнительно содержать стандартные эксципиенты, такие, как определено в данном описании, позволяющие усилить полезные свойства препарата или облегчить его получение.

[0158] Лекарственные формы с осмотически контролируемым высвобождением могут быть получены в соответствии со стандартными методиками и методиками, известными специалистам в данной области техники.

15 [0159] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции, предложенные в изобретении, получают в виде лекарственной формы с АМТ-контролируемым высвобождением, которая включает асимметричную осмотическую мембрану, покрывающую ядро, содержащее активный(ые) ингредиент(ы) и другие фармацевтически приемлемые
20 эксципиенты. Лекарственные формы с АМТ-контролируемым высвобождением могут быть получены в соответствии со стандартными методиками и методиками, известными специалистам в данной области техники, включая прямое прессование, сухую грануляцию, мокрую грануляцию и методику нанесения покрытия погружением.

25 [0160] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции, предложенные в изобретении, получают в виде лекарственной формы с ESC-контролируемым высвобождением, которая включает осмотическую мембрану, покрывающую ядро, содержащее активный(ые) ингредиент(ы), гидроксилэтилцеллюлозу и другие фармацевтически приемлемые
30 эксципиенты.

[0161] Фармацевтические композиции, предложенные в изобретении, в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением могут быть получены с использованием устройства с контролируемым высвобождением, содержащего множество частиц, которое включает множество частиц, гранул или

шариков, имеющих диаметр в диапазоне от приблизительно 10 пм до приблизительно 3 мм, от приблизительно 50 пм до приблизительно 2,5 мм или от приблизительно 100 пм до 1 мм. Такое множество частиц может быть получено в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области техники, включая сухую или мокрую грануляцию, экструзию/сферонизацию, вальцевание, затвердевание расплава и нанесение покрытия распылением на ядра.

[0162] Для облегчения процессов получения и формования множества частиц фармацевтические композиции могут быть смешаны с другими эксципиентами, приведенными в данном описании. Полученные частицы сами по себе могут выполнять роль устройства, содержащего множество частиц, или на частицы может быть нанесено покрытие из различных пленкообразующих материалов, таких как кишечнорастворимые полимеры, набухающие в воде и водорастворимые полимеры. Полученное множество частиц может быть подвергнуто дополнительной обработке с получением капсулы или таблетки.

Направленная доставка

[0163] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, также могут быть представлены в виде препаратов, нацеленных на конкретную ткань, рецептор или другую область организма субъекта, нуждающегося в лечении, включая системы доставки, основанные на использовании липосом, повторно уплотненных эритроцитов и антител.

Дозы

[0164] Дозы, подходящие для лечения, предупреждения или ослабления одного или более чем одного симптома тиков или других патологических состояний, расстройств или заболеваний, ассоциированных с VMAT2-ингибированием, обычно находятся в диапазоне от приблизительно 0,001 до 100 мг на кг массы тела пациента в сутки (мг/кг в сутки), от приблизительно 0,01 до приблизительно 80 мг/кг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг в сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 25 мг/кг в сутки или от приблизительно 1 до приблизительно 20 мг/кг в сутки и могут быть введены в виде однократных или многократных доз. В пределах данных значений дозы могут находиться в диапазоне от 0,005 до 0,05, от 0,05 до 0,5 или от 0,5 до 5,0, от 1 до 15, от 1 до 20 или от 1 до 50 мг/кг в сутки. Согласно некоторым вариантам

[0167] Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть представлены в форме таблеток, содержащих от 1,0 до 1000 мг активного ингредиента, конкретно приблизительно 1, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, 5 приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 400, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 900 и приблизительно 1000 мг активного ингредиента, 10 предназначенных для симптоматической корректировки дозы пациенту, нуждающемуся в лечении. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 100 мг активного ингредиента. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции 15 могут быть представлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 80 мг активного ингредиента. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 75 мг активного ингредиента. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции 20 могут быть представлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 50 мг активного ингредиента. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 40 мг активного ингредиента. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения фармацевтические композиции 25 могут быть представлены в форме таблеток, содержащих приблизительно 25 мг активного ингредиента. Данные композиции могут быть введены в режиме от 1 до 4 раз в сутки, например один раз, два раза, три раза и четыре раза в сутки.

[0168] Однако обычно подразумевается, что конкретный уровень дозы и частота введения, назначаемые индивидуальному пациенту, могут изменяться, 30 что зависит от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия данного соединения, а также возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, путь и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарств, тяжесть конкретного состояния пациента, проходящего лечение.

[0169] Соединения, предложенные в настоящем изобретении, также можно комбинировать с другими соединениями по изобретению или использовать в комбинации с другими агентами, используемыми для лечения, предупреждения или ослабления одного или более чем одного симптома заболеваний или патологических состояний, при которых могут быть использованы соединения, предложенные в настоящем изобретении, включая тики и другие патологические состояния, для лечения которых обычно используют нейролептическое средство.

5 [0170] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения соединения, предложенные в изобретении, также можно комбинировать с другими соединениями по изобретению или использовать в комбинации со стандартным нейролептическим лекарством. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения стандартное нейролептическое лекарство представляет собой флуфеназин, галоперидол, локсапин, молиндон, перфеназин, пимозид, сульпирид, тиоридазин или трифлуоперазин. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения нейролептическое лекарство представляет собой нестандартное нейролептическое лекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения нестандартное нейролептическое лекарство представляет собой арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон или zipрасидон. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения нестандартное нейролептическое лекарство представляет собой клозапин.

15 [0171] Такие другие агенты или лекарства могут быть введены с использованием общепринятого для них пути введения и в стандартном для них количестве одновременно или последовательно с соединениями, предложенными в настоящем изобретении. Когда соединения, предложенные в настоящем изобретении, используют одновременно с одним или более чем одним другим лекарством, может быть использована фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарства в добавление к соединениям, предложенным в настоящем изобретении, но это не является необходимым. Соответственно, фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, включают фармацевтические композиции, которые также содержат один или более чем один другой активный ингредиент или терапевтический агент в добавление к соединениям, предложенным в настоящем изобретении.

[0172] Массовое соотношение соединений, предложенных в настоящем изобретении, и второго активного ингредиента может изменяться в зависимости от эффективной дозы каждого ингредиента. Обычно используют эффективную дозу каждого активного ингредиента. Соответственно, когда, например, соединения, предложенные в настоящем изобретении, используют в комбинации со вторым лекарством или фармацевтической композицией, содержащей такое другое лекарство, массовое соотношение участников, предложенных в изобретении, и второго лекарства может находиться в диапазоне от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000 или от приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200.

[0173] Комбинации участников, предложенных в изобретении, и других активных ингредиентов обычно также попадают в вышеупомянутый диапазон, но в каждом случае должна быть использована эффективная доза каждого активного ингредиента.

[0174] Примеры вариантов осуществления настоящего изобретения приведены далее в разделе Примеры. Данные примеры являются исключительно иллюстративными и служат для того, чтобы помочь среднему специалисту в применении изобретения. Приведенные примеры никоим образом не ограничивают объем данного изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Фаза 1. Открытое перекрестное исследование с фиксированной последовательностью по оценке влияния рифампина на фармакокинетику валбеназина тозилата у здоровых субъектов

[0175] Представлены результаты фазы 1 открытого перекрестного исследования с фиксированной последовательностью по оценке лекарственного взаимодействия валбеназина тозилата с участием 12 здоровых субъектов (6 мужчин и 6 женщин). После получения информированного согласия, субъектов проверяли на соответствие требованиям, предъявляемым к участникам исследования, не более чем за 21 суток до первого дня введения исследуемого лекарства (День 1). Субъекты, отвечающие критериям отбора, получали допуск в исследовательский центр утром за день до введения лекарства (День "-1"). Субъекты получали однократную дозу 80 мг валбеназина тозилата в 1-й и 11-й

день между 08:00 и 10:00 ч. Кроме того, субъекты получали 600 мг рифампина (2 капсулы по 300 мг каждая) один раз в сутки с 5-го дня (после забора 96-часовой пробы для фармакокинетического (ПК) анализа) по 14-й день между 08:30 и 10:30 ч. Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи накануне вечером перед введением исследуемых лекарств (валбеназина тозилата и рифампина). Субъектам разрешали покинуть исследовательский центр на 15-й день (последний день исследования, или в день досрочного прекращения исследования) после оценки параметров безопасности и оценки всех других параметров, предусмотренных исследованием.

10 [0176] В ходе исследования забирали по расписанию пробы крови для последующего ПК-анализа NBI-98854 и его метаболитов, NBI-98782 и NBI-136110, и для определения концентрации рифампина в плазме. Параметры безопасности оценивали на протяжении всего исследования.

[0177] NBI-98854 вводили перорально в виде капсул по 40 мг. NBI-98854
15 вводили в виде дитозилатной соли (доза указана исходя из количества свободного основания). Субъекты получали однократную дозу NBI-98854 80 мг (в виде двух капсул по 40 мг) дважды в ходе исследования, в 1-й и 11-й день.

[0178] Рифампин вводили перорально в виде капсул по 300 мг. Субъекты получали однократную дозу рифампина 600 мг (в виде двух капсул по 300 мг) с 5-
20 го дня (после забора 96-часовой пробы для ПК-анализа NBI-98854) по 14-й день между 08:30 и 10:30 ч.

Фармакокинетика

[0179] Пробы крови для определения концентраций NBI-98854 и его
25 метаболитов NBI-98782 и NBI-136110 в плазме забирали в 1-й и 11-й день за 30 мин до введения NBI-98854 и через 15, 30 и 45 мин и через 1, 1,5, 2, 3, 4, 8, 12, 18, 24, 48, 72 и 96 ч после введения NBI-98854 или при досрочном прекращении исследования.

[0180] Оценивали следующие ПК-параметры NBI-98854, NBI-98782 и NBI-
30 136110 в плазме крови:

- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) в диапазоне от 0 до 24 ч (AUC_{0-24})
- AUC в диапазоне от 0 ч до последней измеримой концентрации (AUC_{last})
- AUC от 0 ч до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$)

- Максимальную концентрацию в плазме (C_{\max})
 - Время, требующееся для достижения первой измеримой концентрации (T_{lag})
 - Кажущийся период полувыведения из плазмы в конечной фазе ($t_{1/2}$)
- 5
- Время, требующееся для достижения максимальной концентрации в плазме (t_{\max})
 - Кажущееся среднее время удержания (MRT)
 - Молярное соотношение метаболитов, NBI-98782 и NBI-136110, и исходного лекарства NBI-98854
- 10 [0181] Следующие PK-параметры рассчитывали только для NBI-98854:
- Кажущийся системный клиренс после перорального введения (CL/F)
 - Кажущийся объем распределения в конечной фазе после перорального введения (V_z/F)
- [0182] PK-данные для t_{\max} , T_{lag} , $t_{1/2}$, MRT и V_z/F округляли до 2 значащих цифр, и все другие параметры (AUC_{0-24} , AUC_{tlast} , $AUC_{0-\infty}$, C_{\max} и CL/F) округляли до 3 значащих цифр. Последнюю значащую цифру округляли в большую сторону, если цифра справа от нее была >5 , и округляли в меньшую сторону, если цифра справа от нее была <4 .
- 15
- [0183] Пробы крови для определения концентраций рифампина в плазме забирали за 30 мин до введения и через 1, 2,5, 3,5, 7,5, 11,5 и 23,5 ч после введения рифампина в 5 й и 11-й день; через 2,5 ч после введения рифампина с 6-го по 10-й день и с 12-го по 13-й день; через 2,5 и 8 ч после введения рифампина в 14-й день и приблизительно в 08:00 ч в 15-й день (последний день исследования, или в день досрочного прекращения исследования). Рассчитывали следующие PK-
- 20
- параметры рифампина в плазме крови: AUC_{0-24} , $AUC_{0-\text{tlast}}$, C_{\max} и t_{\max} .
- 25
- [0184] PK-данные t_{\max} , T_{lag} , $t_{1/2}$, MRT и V_z/F округляли до 2 значащих цифр, и все другие параметры (AUC_{0-24} , $AUC_{0-\text{tlast}}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{\max} и CL/F) округляли до 3 значащих цифр. Последнюю значащую цифру округляли в большую сторону, если цифра справа от нее была ≥ 5 , и округляли в меньшую сторону, если цифра
- 30
- справа от нее была ≤ 4 .

Фармакокинетические данные

[0185] Совместное введение NBI-98854 и рифампина приводило приблизительно к 30%-му уменьшению C_{\max} и приблизительно к 70%-му

уменьшению $AUC_{0-\infty}$ ингибитора NBI-98854 по сравнению с введением только одного NBI-98854. Доверительные интервалы (CI) 90% отношений геометрических средних (57,9-80,3% для C_{max} и 25,5-30,1% для $AUC_{0-\infty}$) находились за пределами диапазона "без видимого эффекта" 80-125%, то есть
5 сопутствующее введение рифампина оказывало влияние на $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} ингибитора NBI-98854. Среднее значение $t_{1/2}$ ингибитора NBI-98854 уменьшалось с 16 до 10 ч, когда NBI-98854 вводили вместе с рифампином. Данное уменьшение C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ и $t_{1/2}$ ингибитора NBI-98854 согласуется с *in vitro* данными, которые
10 позволяют предположить, что индуцируемые рифампином ферменты цитохромов P450 (CYP) (например CYP3A4) играют значительную роль в метаболизме NBI-98854.

[0186] Совместное введение NBI-98854 и рифампина также приводило приблизительно к 50%-му уменьшению C_{max} и приблизительно к 80%-му уменьшению $AUC_{0-\infty}$ активного метаболита NBI-98782 по сравнению с введением
15 только одного NBI-98854. Доверительные интервалы (CI) 90% отношений геометрических средних находились за пределами диапазона "без видимого эффекта" 80-125%. Среднее значение $t_{1/2}$ метаболита NBI-98782 уменьшалось с 19 до 12 ч, когда NBI-98854 вводили вместе с рифампином. Данное уменьшение C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ метаболита NBI-98782 может быть обусловлено снижением его
20 образования по причине уменьшения биодоступности NBI-98854 и/или ускорением метаболизма NBI-98782, опосредованного индуцируемыми рифампином CYP-ферментами (например CYP3A4).

[0187] У метаболита NBI-136110 среднее значение C_{max} увеличивалось в 1,4 раза, однако среднее значение $AUC_{0-\infty}$ уменьшалось приблизительно на 70% после
25 совместного введения NBI-98854 и рифампина по сравнению с введением только одного NBI-98854. Доверительные интервалы (CI) 90% отношений геометрических средних находились за пределами диапазона "без видимого эффекта" 80-125%. Среднее значение $t_{1/2}$ метаболита NBI-136110 уменьшалось с
27 до 12 ч, когда NBI-98854 вводили вместе с рифампином. Наблюдаемое
30 увеличение C_{max} метаболита NBI-136110 согласуется с *in vitro* данными и позволяет предположить, что CYP3A4 вовлечен в превращение NBI-98854 в NBI-136110. Кроме того, уменьшение AUC и $t_{1/2}$ метаболита NBI-136110 свидетельствует о том, что NBI-136110 дополнительно метаболизируется индуцируемыми рифампином CYP-ферментами (например CYP3A4).

Сводная таблица фармакокинетических параметров

Параметр Статистические данные	NBI-98854 (80 мг) (N=11)	NBI-98854 (80 мг) + Рифампин (600 мг) (N=11)
AUC ₀₋₂₄ (нг х ч/мл) Среднее (SD) Геометрический CV%	4480 (897) 19,8	1510 (471) 27,2
AUC _{0-tlast} (нг х ч/мл) Среднее (SD) Геометрический CV%	5930 (1180) 20,0	1670 (555) 27,8
AUC _{0-∞} (нг х ч/мл) Среднее (SD) Геометрический CV%	6020 (1210) 20,2	1700 (553) 27,3
C _{max} (нг/мл) Среднее (SD) Геометрический CV%	795 (386) 45,5	542 (299) 42,9
t _{max} (ч) Медиана (min, max)	0,75 (0,50, 2,1)	0,75 (0,50, 1,0)
T _{lag} (ч) Среднее (SD)	0,12 (0,13)	0,091 (0,13)
t _{1/2} (ч) Среднее (SD) Геометрический CV%	16 (2,3) 15	10 (2,1) 28
MRT (ч) Среднее (SD) Геометрический CV%	17 (2,8) 16	8,7 (1,3) 17
CL/F (л/ч) Среднее (SD) Геометрический CV%	13,8 (2,77) 20,2	50,3 (11,4) 27,3
Vz/F (л) Среднее (SD) Геометрический CV%	330 (79) 25	730 (230) 37

[0188] 5 Отношения геометрических средних и соответствующие значения CI 90% параметров AUC_{0-∞} и C_{max} ингибитора NBI-98854 после введения NBI-98854 в комбинации с рифампином или после введения только одного NBI-98854 приведены ниже.

**Отношения геометрических средних фармакокинетических параметров
лекарственного воздействия, рассчитанные для NBI-98854 (РК-
анализируемая выборка)**

Параметр	Отношение ^а (%) (NBI-98854 с рифампином vs один NBI-98854)	Доверительный интервал 90% ^б
AUC _{0-∞} (нг х ч/мл)	27,7	25,5, 30,1
C _{max} (нг/мл)	68,2	57,9, 80,3

- 5 а. Отношение геометрических средних, рассчитанных методом наименьших квадратов, основано на смешанной модели с использованием логарифмически преобразованных данных (основание логарифма = 10).
 б. Доверительный интервал 90% отношений геометрических средних основан на значениях, рассчитанных методом наименьших квадратов с использованием логарифмически преобразованных данных (основание логарифма = 10).

10

[0189] Отношения геометрических средних параметров AUC_{0-∞} и C_{max} ингибитора NBI-98854, полученные при сравнении введения NBI-98854 в комбинации с рифампином с введением только одного NBI-98854, составляли, соответственно, 27,7% и 68,2%. Соответствующие верхние и нижние границы CI 90% для AUC_{0-∞} (25,5-30,1%) и C_{max} (57,9-80,3%) находились за пределами диапазона "без видимого эффекта" 80-125%, то есть сопутствующее введение рифампина оказывало влияние на AUC_{0-∞} и C_{max} ингибитора NBI-98854.

15

[0190] РК-параметры метаболита NBI-98782 после введения NBI-98854, одного или в комбинации с рифампином, суммированы ниже.

Параметр Статистические данные	NBI-98854 (80 мг) (N=11)	NBI-98854 (80 мг) + Рифампин (600 мг) (N=11)
AUC ₀₋₂₄ (нг х ч/мл) Среднее (SD) Геометрический CV%	364 (90,9) 24,0	115 (32,3) 25,0
AUC _{0-tlast} (нг х ч/мл) Среднее (SD) Геометрический CV%	665 (193) 26,0	153 (43,9) 23,7
AUC _{0-∞} (нг х ч/мл) Среднее (SD) Геометрический CV%	689 (203) 26,5	156 (43,9) 23,2
C _{max} (нг/мл) Среднее (SD) Геометрический CV%	21,5 (4,60) 22,6	11,2 (5,83) 44,8
t _{max} (ч) Медиана (min, max)	4,0 (0,52, 18)	3,0 (0,50, 4,0)
T _{lag} (ч) Среднее (SD)	0,25 (0,16)	0,23 (0,075)

t _{1/2} (ч)		
Среднее (SD)	19 (2,3)	12 (1,7)
Геометрический CV%	13	15
MRT (ч)		
Среднее (SD)	28 (3,8)	17 (2,5)
Геометрический CV%	14	15

[0191] Среднее значение C_{max} метаболита NBI-98782 после введения NBI-98854 вместе с рифампином было приблизительно на 50% меньше среднего значения C_{max} после введения только одного NBI-98854. Среднее значение AUC_{0-∞} метаболита NBI-98782 после введения NBI-98854 в комбинации с рифампином было приблизительно на 80% меньше среднего значения AUC_{0-∞} после введения только одного NBI-98854. Медианные значения t_{max} после введения NBI-98854 вместе с рифампином (3,0 ч) и после введения только одного NBI-98854 (4,0 ч) было схожими, и среднее значение t_{1/2} после введения NBI-98854 вместе с рифампином было ниже среднего значения t_{1/2} после введения только одного NBI-98854 (12 и 19 ч, соответственно).

[0192] Изменчивость (выраженная геометрическим коэффициентом вариации (CV%)) PK-параметров AUC₀₋₂₄, AUC_{tlast}, t_{1/2} и MRT метаболита NBI-98782 обычно не отличалось при введении NBI-98854 одного и в комбинации с рифампином; но изменчивость C_{max} была выше при введении NBI-98854 в комбинации с рифампином.

[0193] Отношения геометрических средних параметров AUC_{0-∞} и C_{max} метаболита NBI-98782, полученные при сравнении введения NBI-98854 в комбинации с рифампином с введением только одного NBI-98854, составляли, соответственно, 22,8% и 48,5%. Соответствующие верхние и нижние границы CI 90% для AUC_{0-∞} (20,5-25,4%) и C_{max} (41,3-56,9%) находились за пределами диапазона "без видимого эффекта" 80-125%, то есть сопутствующее введение рифампина оказывало влияние на AUC_{0-∞} и C_{max} метаболита NBI-98782.

[0194] Профили среднего значения концентрации NBI-136110 в плазме в зависимости от времени после введения NBI-98854, одного или в комбинации с рифампином, представлены ниже.

Параметр Статистические данные	NBI-98854 (80 мг) (N=11)	NBI-98854 (80 мг) + Рифампин (600 мг) (N=11)
AUC ₀₋₂₄ (нг х ч/мл)		
Среднее (SD)	963 (271)	554 (133)
Геометрический CV%	39,8	22,3

AUC _{0-tlast} (нг х ч/мл)		
Среднее (SD)	1890 (451)	658 (166)
Геометрический CV%	28,3	22,4
AUC _{0-∞} (нг х ч/мл)		
Среднее (SD)	2080 (463)	663 (166)
Геометрический CV%	24,0	22,3
C _{max} (нг/мл)		
Среднее (SD)	59,8 (16,9)	81,5 (24,6)
Геометрический CV%	45,7	29,6
t _{max} (ч)		
Медиана (min, max)	3,0 (2,0, 8,0)	1,5 (0,75, 2,1)
T _{lag} (ч)		
Среднее (SD)	0,23 (0,14)	0,16 (0,13)
t _{1/2} (ч)		
Среднее (SD)	27 (6,7)	12 (3,0)
Геометрический CV%	21	23
MRT (ч)		
Среднее (SD)	39 (11)	12 (1,5)
Геометрический CV%	23	13

[0195] Среднее значение C_{max} после введения NBI-98854 в комбинации с рифампином было приблизительно в 1,4 раза выше среднего значения C_{max} после введения только одного NBI-98854. Среднее значение AUC_{0-∞} метаболита NBI-136110 после введения NBI-98854 в комбинации с рифампином было приблизительно на 70% ниже среднего значения AUC_{0-∞} после введения только одного NBI-98854. Медианное значение t_{max} после введения NBI-98854 в комбинации с рифампином было на 1,5 ч меньше (1,5 ч *versus* 3,0 ч), чем медианное значение t_{max} после введения только одного NBI-98854. Среднее значение t_{1/2} метаболита NBI-136110 после введения NBI-98854 в комбинации с рифампином было приблизительно на 40% меньше среднего значения t_{1/2} после введения только одного NBI-98854. Изменчивость (выраженная геометрическим CV%) PK-параметров AUC_{tlast} и t_{1/2} метаболита NBI-136110 обычно была сходной при введении NBI-98854 одного и в комбинации с рифампином; но изменчивость параметров AUC₀₋₂₄, MRT и C_{max} была ниже при введении NBI-98854 в комбинации с рифампином.

[0196] Отношения геометрических средних параметров AUC_{0-∞} и C_{max} метаболита NBI-136110, полученные при сравнении введения NBI-98854 в комбинации с рифампином с введением только одного NBI-98854, составляли, соответственно, 31,9% и 139,5%. Доверительные интервалы (CI) 90% для AUC_{0-∞} (28,9-35,2%) и C_{max} (112,3-173,3%) находились за пределами диапазона "без

видимого эффекта" 80-125%, то есть сопутствующее введение рифампина оказывало влияние на $AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} метаболита NBI-136110.

[0197] Совместное введение NBI-98854 и рифампина приводило приблизительно к 30%-му уменьшению C_{\max} и приблизительно к 70%-му уменьшению $AUC_{0-\infty}$ ингибитора NBI-98854 по сравнению с введением только одного NBI-98854. Доверительные интервалы (CI) 90% отношений геометрических средних (57,9-80,3% для C_{\max} и 25,5-30,1% для $AUC_{0-\infty}$) находились за пределами диапазона "без видимого эффекта" 80-125%, то есть сопутствующее введение рифампина оказывало влияние на $AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} ингибитора NBI-98854. Среднее значение $t_{1/2}$ ингибитора NBI-98854 уменьшалось с 16 до 10 ч, когда NBI-98854 вводили вместе с рифампином. Данное уменьшение C_{\max} и AUC ингибитора NBI-98854 согласуется с *in vitro* данными, которые позволяют предположить, что индуцируемые рифампином CYP-ферменты (например CYP3A4) играют значительную роль в метаболизме NBI-98854.

[0198] Совместное введение NBI-98854 и рифампина также приводило приблизительно к 50%-му уменьшению C_{\max} и приблизительно к 80%-му уменьшению $AUC_{0-\infty}$ активного метаболита NBI-98782 по сравнению с введением только одного NBI-98854. Доверительные интервалы (CI) 90% отношений геометрических средних находились за пределами диапазона "без видимого эффекта" 80-125%. Среднее значение $t_{1/2}$ метаболита NBI-98782 уменьшалось с 19 до 12 ч, когда NBI-98854 вводили вместе с рифампином. Данное уменьшение C_{\max} и AUC метаболита NBI-98782 может быть обусловлено снижением его образования по причине уменьшения биодоступности NBI-98854 и/или ускорением метаболизма NBI-98782, опосредованного индуцируемыми рифампином CYP-ферментами (например CYP3A4).

[0199] У метаболита NBI-136110 среднее значение C_{\max} увеличивалось в 1,4 раза, однако среднее значение $AUC_{0-\infty}$ уменьшалось приблизительно на 70% после совместного введения NBI-98854 и рифампина по сравнению с введением только одного NBI-98854. Доверительные интервалы (CI) 90% отношений геометрических средних находились за пределами диапазона "без видимого эффекта" 80-125%. Среднее значение $t_{1/2}$ метаболита NBI-136110 уменьшалось с 27 до 12 ч, когда NBI-98854 вводили вместе с рифампином. Наблюдаемое увеличение C_{\max} метаболита NBI-136110 согласуется с *in vitro* данными и позволяет предположить, что CYP3A4 вовлечен в превращение NBI-98854 в NBI-

136110. Кроме того, уменьшение $AUC_{0-\infty}$ метаболита NBI-136110 свидетельствует о том, что NBI-136110 дополнительно метаболизируется индуцируемыми рифампином CYP-ферментами (например CYP3A4).

5 **Безопасность**

[0200] Безопасность оценивали на основе возникновения нежелательных явлений (АЕ), клинических лабораторных тестов, основных показателей состояния организма, физикальных осмотров и электрокардиограмм (ЭКГ).

[0201] **Статистические методики:** Данные по концентрациям NBI-98854, его метаболитов, NBI-98782 и NBI-136110, и рифампина в плазме обобщали с использованием описательной статистики и в цифровом выражении. Для сравнения значений $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} ингибитора NBI-98854, вводимого вместе с рифампином ("тест"), *versus* тех же значений $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} после введения только одного NBI-98854 ("контроль") использовали модель дисперсионного анализа (ANOVA). Эти же РК-параметры также оценивали у метаболитов ингибитора NBI-98854 и у рифампина. Данные по безопасности обобщали с использованием описательной статистики.

Данные по безопасности

[0202] В данном исследовании отсутствовали случаи смертельных исходов, или вызванных лечением серьезных или тяжелых нежелательных явлений (ТЕАЕ), или прекращения участия в исследовании вследствие возникновения нежелательных явлений. У всех 12 субъектов (100%) после начала приема рифампина наблюдалась хроматурия. Хроматурия является известной побочной реакцией рифампина. Другим наиболее часто отмечаемым нежелательным явлением была головная боль (у 3 субъектов, 25,0%).

[0203] Не отмечено никаких существенных различий в количестве или типах нежелательных явлений, наблюдаемых в ходе лечения, за исключением хроматурии. Отсутствовали клинически значимые изменения в результатах клинических лабораторных тестов, измерениях основных показателей состояния организма или параметрах ЭКГ в ходе исследования, и не было отмечено никаких клинически значимых различий между группами. Состояние большинства субъектов не отклонялось от нормы по результатам физикального осмотра в ходе исследования, и ни одно из выявленных отклонений не являлось клинически

значимым. Отсутствовали существенные изменения массы тела по сравнению с контрольной группой при заключительном визите. Ни у одного из субъектов скорректированный интервал QT, рассчитываемый с использованием формулы Фридерика (QTcF), не превышал 450 мс или максимальное увеличение интервала QT не превышало 30 мс по сравнению с контрольной группой.

[0204] Обработанные количественные и процентные данные по субъектам, испытавшим ТЕАЕ, представлены в сводной таблице ниже.

Количество и процент субъектов, испытавших возникновение вызванного лечением нежелательного явления (выборка для анализа безопасности)

	NBI-98854 (80 мг)^a N=12 n (%)	Рифампин (600 мг)^b N=12 n (%)	NBI-98854 (80 мг) + Рифампин (600 мг)^c N=11 n (%)
Предпочтительный термин			
Итого	6 (50,0)	12 (100)	1 (9,1)
Боль в животе	1 (8,3)	0	0
Боль в верхней части живота	0	1 (8,3)	1 (9,1)
Некардиальная боль в груди	0	1 (8,3)	0
Кровотечение в месте пункции сосудов	1 (8,3)	0	0
Укус членистоногих	1 (8,3)	0	0
Головная боль	3 (25,0)	0	1 (9,1)
Гипестезия	0	0	1 (9,1)
Парестезия	0	1 (8,3)	0
Хроматурия	0	12 (100)	0

10 а. Возникает не ранее введения первой дозы NBI-98854 (День 1), но до введения первой дозы рифампина.

б Возникает не ранее введения первой дозы рифампина, но до совместного введения доз NBI-98854 и рифампина на 11-й день.

15 с Возникает не ранее совместного введения доз NBI-98854 и рифампина на 11-й день.

Примечание: Субъекты могут иметь более одного ТЕАЕ на класс системы органов или предпочтительный термин.

Заключение

20 [0205] Основными метаболическими путями, отвечающими за клиренс NBI-98854, являются сложноэфирный гидролиз с образованием активного метаболита NBI-98782 и моно-окисление с образованием NBI-136110. *In vitro* исследования показали, что гидролиз NBI-98854 с образованием NBI-98782 может быть осуществлен путем ферментативной реакции (с участием эстераз) и

25 неферментативной реакции (химический гидролиз), тогда как основным ферментом, вовлеченным в окислительный метаболизм NBI-98854 является CYP3A4/5. Окислительный метаболизм метаболита NBI-98782 опосредован

преимущественно цитохромом CYP2D6, при этом некоторый вклад вносят также цитохромы CYP3A4/5 (и возможно другие ферменты). Принимая во внимание роль CYP-ферментов в метаболизме и элиминации NBI-98854, можно ожидать, что плейотропный CYP-индуктор будет уменьшать системное воздействие NBI-98854 и его метаболитов.

[0206] Результаты настоящего исследования предоставляют клинические данные, показывающие, что совместное введение NBI-98854 и рифампина приводит к уменьшению системного воздействия NBI-98854, что подтверждает значительную роль индуцируемых CYP-ферментов (например CYP3A4) в метаболизме NBI-98854. Системное воздействие NBI-98782 было уменьшено, что может быть обусловлено (1) снижением биодоступности NBI-98854 и/или (2) ускорением метаболизма NBI-98782, опосредованного индуцируемыми рифампином CYP-ферментами (например CYP3A4). Степень влияния рифампина на воздействие метаболита NBI-136110 характеризуется увеличением C_{max} и уменьшением AUC. Наблюдаемое увеличение C_{max} метаболита NBI-136110 согласуется с *in vitro* данными и позволяет предположить, что CYP3A4 вовлечен в превращение NBI-98854 в NBI-136110. Можно ожидать, что индукция данного метаболического пути увеличивает скорость образования NBI-136110, о чем свидетельствует увеличение C_{max} . В то же время, уменьшение $AUC_{0-\infty}$ и $t_{1/2}$ метаболита NBI-136110 указывает на то, что NBI-136110 метаболизируется и элиминируется CYP-ферментами печени.

[0207] В целом, NBI-98854 хорошо переносился субъектами в данном исследовании. Отсутствовали случаи смертельных исходов или серьезных или тяжелых ТЕАЕ, и ни один из субъектов не был отстранен от участия в исследовании вследствие возникновения ТЕАЕ. Отсутствовали клинически значимые изменения в результатах клинических лабораторных тестов, измерениях основных показателей состояния организма или параметрах ЭКГ в ходе исследования.

[0208] Совместное введение NBI-98854 и рифампина приводит к уменьшению системного воздействия NBI-98854 и NBI-98782.

[0209] NBI-98854 в количестве 80 мг хорошо переносился здоровыми субъектами при введении только одного NBI-98854 или NBI-98854 вместе с рифампином.

Пример 2: Фармакологические характеристики валбеназина, тетрабеназина и их метаболитов

[0210] При пероральном введении TBZ восстанавливается с образованием четырех дискретных изомерных метаболитов, представляющих собой вторичные спирты, вместе называемых дигидротетрабеназином (DHTBZ); DHTBZ содержит три асимметрических углеродных центра (C-2, C-3 и C-11 β), что теоретически допускает существование восьми стереоизомеров. Но поскольку атомы углерода C-3 и C-11 β имеют фиксированные относительные конфигурации, существует только четыре стереоизомера: (*R,R,R*-DHTBZ, или (+)- α -DHTBZ (альтернативная номенклатура), или NBI-98782 (лабораторная номенклатура); *S,S,S*-DHTBZ, или (-)- α -DHTBZ, или NBI-98771; *S,R,R*-DHTBZ, или (+)- β -DHTBZ, или NBI-98795 и *R,S,S*-DHTBZ, или (-)- β -DHTBZ, или NBI-98772.

[0211] Аффинность каждого соединения измеряли путем ингибирования связывания [3 H]-DHTBZ с мембранами переднего мозга крысы. Также представлены рассчитанные значения аффинности соединений относительно *R,R,R*-DHTBZ. Данные представлены также в виде отрицательного логарифма K_i (pK_i) для статистических расчетов с нормально распределенным параметром связывания, использованных для определения среднего значения и SEM (стандартной ошибки среднего). Значение K_i определяли из среднего значения pK_i как $10(-pK_i)$. Связывание стереоизомера *R,R,R*-DHTBZ как с VMAT2 крысы, так и с VMAT2 человека характеризуется самой высокой аффинностью ($K_i = 1,0-4,2$ нМ). Для сравнения, связывание трех оставшихся DHTBZ-стереоизомеров (*S,R,R*-DHTBZ, *S,S,S*-DHTBZ, *R,S,S*-DHTBZ) с VMAT2 характеризуется значениями K_i 9,7, 250 и 690 нМ, соответственно.

25

***In vitro* аффинность связывания с VMAT2 в переднем мозге крысы**

Соединение	VMAT2			
	K_i , нМ	pK_i среднее (SEM)	N	Аффинность относительно <i>R,R,R</i> -DHTBZ ^a
<i>R,R,R</i> -DHTBZ	4,2	8,38 (0,42)	27	1,0
<i>S,R,R</i> -DHTBZ	9,7	8,01 (0,32)	6	2,3
<i>S,S,S</i> -DHTBZ	250	6,60 (0,22)	4	60
<i>R,S,S</i> -DHTBZ	690	6,16 (0,05)	5	160

^aАффинность относительно *R,R,R*-DHTBZ рассчитывали с использованием значения K_i , определенного в том же самом исследовании

[0212] Первичными путями метаболического клиренса валбеназина (VBZ, NBI-98854) являются гидролиз (с образованием *R,R,R*-DHTBZ) и моно-окисление (с образованием метаболита NBI-136110). *R,R,R*-DHTBZ и NBI-136110, два самых распространенных циркулирующих в крови метаболита VBZ, образуются

5 постепенно, и уменьшение их концентраций в плазме характеризуется периодами полувыведения, схожими с периодом полувыведения VBZ.

[0213] Способность VBZ и его метаболитов, *R,R,R*-DHTBZ и NBI-136110, ингибировать связывание [³H]-DHTBZ с VMAT2 исследовали в клеточных линиях или нативных тканях. Аффинность каждого соединения измеряли путем

10 ингибирования связывания [³H]-DHTBZ с тромбоцитами человека или стриарными мембранами крысы. Также представлены рассчитанные значения аффинности соединений относительно *R,R,R*-DHTBZ. Данные представлены также в виде отрицательного логарифма K_i (pK_i) для статистических расчетов с

15 нормально распределенным параметром связывания, использованных для определения среднего значения и SEM ($n=4$ для каждого соединения в каждой ткани). Значение K_i определяли из среднего значения pK_i как 10^{-pK_i} . Первичный метаболит *R,R,R*-DHTBZ являлся самым сильным ингибитором VMAT2 в

стриатуме крысы и гомогенатах тромбоцитов человека.

20 *In vitro* аффинность связывания валбеназина и его метаболитов с VMAT2

Соединение	Стриатум крысы			Тромбоциты человека		
	K_i нМ	pK_i среднее (SEM)	Аффинность относительно <i>R,R,R</i> - DHTBZ	K_i нМ	pK_i среднее (SEM)	Аффинность относительно <i>R,R,R</i> - DHTBZ
Валбеназин	110	6,95 (0,02)	39	150	6,82 (0,02)	45
<i>R,R,R</i> -DHTBZ	1,98	8,70 (0,09)	1,0	3,1	8,52 (0,03)	1,0
NBI-136610	160	6,80 (0,02)	57	220	6,65 (0,04)	67

[0214] VBZ и NBI-136110 оказывали сходное действие на ингибирование VMAT2, но имели значения K_i , которые приблизительно в 40-65 раз превышали значения K_i соединения *R,R,R*-DHTBZ (то есть имели более низкую аффинность).

25 Данные результаты были подтверждены путем анализа активности DHTBZ-стереоизомеров (то есть TBZ-метаболитов) в переднем мозге крысы с использованием методики связывания радиолигандов, который также показал, что *R,R,R*-DHTBZ является самым сильным ингибитором VMAT2, за которым следует *S,R,R*-DHTBZ. Для сравнения, найдено, что *S,S,S*-DHTBZ и *R,S,S*-DHTBZ,

два других первичных метаболита TBZ, являются слабыми VMAT2-ингибиторами, аффинность которых приблизительно в 60 и 160 раз меньше, чем у *R,R,R*-DHTBZ.

- [0215] Аффинность VBZ и его метаболитов *R,R,R*-DHTBZ и NBI-136110, к другим мишеням, помимо VMAT2, анализировали в широком CEREP-скрининге нескольких классов белков-мишеней, включая GPCR (сопряженные с G-белком рецепторы), моноаминовые переносчики клеточной поверхности и ионные каналы, включая калиевый канал сердечной мышцы, белок, кодируемый геном HERG человека (human ether-à-go-go-related gene).
- 10 [0216] Множественный скрининг активности данных соединений в отношении более 80 мишеней (CEREP-скрининг) показал, что VBZ и его метаболиты, *R,R,R*-DHTBZ и NBI-136110, в диапазоне концентраций 1-10 мкМ не ингибируют связывание родственных лигандов с любой из данных мишеней более чем на 50%. В отличие от VBZ и его метаболитов три другие DHTBZ-стереоизомера (*S,R,R*-DHTBZ, *S,S,S*-DHTBZ, *R,S,S*-DHTBZ), которые являются метаболитами TBZ, но не VBZ, показали >50% ингибирование связывания лигандов с несколькими подтипами рецепторов, включая серотониновые, допаминовые и адренергические рецепторы. Результаты представлены как процент от специфического связывания контроля: (специфическое связывание тестируемого соединения/специфическое связывание контроля) x 100. Конечная концентрация всех тестируемых соединений составляла 1 или 10 мкМ, и результаты представляют собой выборку из более широкой панели, включающей 80 мишеней, тестирование которых выполняли как начальный скрининг у CEREP (n=2 для каждого соединения и для каждой мишени). Выделенные полужирным шрифтом данные (<50%) указывают на активность соединения в отношении рецептора-мишени.
- 15
- 20
- 25

***In vitro* активность валбеназина и DHTBZ-стереоизомеров в отношении допаминовых, серотониновых и адренергических рецепторов**

Рецептор-мишень	Валбеназин	<i>R,R,R</i>-DHTBZ	<i>S,R,R</i>-DHTBZ	<i>S,S,S</i>-DHTBZ/ <i>R,S,S</i>-DHTBZ^a
Серотонин5-НТ _{1A}	26	17	69	96
Серотонин 5-НТ _{2A}	1	-4	3	84
Серотонин 5-НТ ₇	4	3	80	98
Допамин D ₁	8	-6	-5	82
Допамин D _{2(s)}	2	6	25	89

^aВ скрининге широкой панели *S,S,S*- и *R,S,S*-метаболиты тестировали в виде смеси 50/50.

5

[0217] Для более подробного описания моноаминовых систем выполняли детальный анализ активности общего метаболита TBZ и VBZ (*R,R,R*-DHTBZ) и других родственных метаболитов, специфичных для TBZ и VBZ, в отношении подтипов допаминовых, серотониновых и адренергических рецепторов, а также переносчиков доamina (DAT), серотонина (SERT) и норэпинефрина (NET) с использованием методики связывания радиолигандов. Данный детальный анализ выявил высокую специфичность *R,R,R*-DHTBZ в отношении VMAT2-переносчика и неспецифическую активность других TBZ-метаболитов, включая относительно высокую аффинность к подтипам допаминовых и серотониновых рецепторов.

10 Интересно отметить, что метаболит *R,R,R*-DHTBZ показывал самую высокую неизбирательную активность в отношении рецепторов моноаминов. Ни один из TBZ- или VBZ-метаболитов не обладал аффинностью к переносчикам моноаминов DAT, SERT или NET. Для полноты селективного профиля данных соединений для переносчика VMAT2 тестировали функциональную активность

15 соединений в отношении переносчика VMAT1 человека в клетках, экспрессирующих VMAT1. В то время как резерпин, неизбирательный необратимо действующий высокоаффинный ингибитор захвата, опосредованного переносчиком VMAT1, по существу ингибировал захват, опосредованный VMAT1, отсутствовала какая-либо значительная ингибирующая активность TBZ,

20 VBZ или его метаболитов, *R,R,R*-DHTBZ или NBI-136110, при использовании данных соединений в концентрациях до 10 мкМ. В случае VMAT1 и VMAT2 захват анализировали в нетрансфицированных клетках-хозяевах, и было найдено,

25

что этот захват сходен с захватом в трансфицированных клетках в присутствии избытка резерпина.

[0218] Анализ связывания радиолигандов и широкопанельный скрининг показали, что два других DHTBZ-метаболита TBZ (*S,S,S*-DHTBZ и *R,S,S*-DHTBZ) не только изменяют активность VMAT2-переносчика, но также взаимодействуют с рецепторами D1 и D2. Так как в процессе метаболизма VBZ ни один из этих DHTBZ-стереоизомеров не образуется, действие VBZ на постсинаптические допаминовые рецепторы, как прямое, так и косвенное через данные метаболиты, отсутствует.

10 [0219] Кроме того, результаты широкопанельного скрининга показали, что VBZ и его основные метаболиты (*R,R,R*-DHTBZ и NBI-136110) либо обладают незначительной аффинностью к более чем 80 сайтам связывания, включая рецепторы, переносчики моноаминов и ионные каналы, либо вообще не обладают аффинностью к этим сайтам. Данный профиль указывает на низкую вероятность неспецифического фармакологического действия данных соединений. Кроме
15 того, исследования захвата с использованием TBZ, VBZ и его метаболитов, *R,R,R*-DHTBZ и NBI-136110, подтвердили избирательность данных соединений по отношению к VMAT2, так как они не оказывали никакого значительного действия на захват моноаминов, опосредованный VMAT1, в сравнении с резерпином, известным ингибитором переносчиков VMAT1/VMAT2.

[0220] Избирательность и специфичность VBZ были отчетливо продемонстрированы с использованием двух *in vivo* суррогатных маркеров фармакологической активности. Птоз (развивается, как известно, в результате адренергической активации и высвобождения пролактина из гипофиза), модулируемый через допаминовый рецептор D2, демонстрировал различие при
25 использовании для лечения TBZ и VBZ. TBZ, VBZ и *R,R,R*-DHTBZ индуцировали птоз одинаковым образом. Это подтверждает, что все метаболиты, как образующиеся после введения TBZ или VBZ, так и полученные сразу в виде активного метаболита (*R,R,R*-DHTBZ), обладают активностью в отношении
30 VMAT2, нарушающей пресинаптическое высвобождение моноаминов, в данном случае это относится к нарушению высвобождения именно норэпинефрина, индуцирующему птоз. При использовании высвобождения пролактина в качестве суррогатного маркера допаминергической модуляции было показано, что после аналогичного лечения *R,R,R*-DHTBZ и VBZ (в меньшей степени) индуцировали

повышение уровня пролактина в сыворотке крови, близкое к тому, что индуцировал TBZ.

[0221] Различные варианты осуществления изобретения, описанные выше, могут быть комбинированы с получением других вариантов осуществления изобретения. Все патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патент США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные публикации, на которые есть ссылки в данном описании и/или которые перечислены в информационном листке заявки, включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте. Аспекты вариантов осуществления настоящего изобретения могут быть модифицированы, если необходимо использовать концепции нескольких патентов, заявок и публикаций для получения дополнительных вариантов осуществления изобретения.

[0222] Указанные выше, а также другие изменения могут быть внесены в варианты осуществления изобретения с учетом вышеизложенного подробного описания изобретения. В общем случае, термины, использованные в следующей ниже формуле изобретения, не должны быть истолкованы как ограничение формулы изобретения конкретными вариантами осуществления изобретения, приведенными в описании и формуле изобретения, также следует считать, что данные термины включают все возможные варианты осуществления изобретения вместе с полным объемом их эквивалентов, на которые распространяется действие формулы изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничена данным описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения ингибитора везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранного из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-
5 1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, пациенту, нуждающемуся в таком введении, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного VMAT2-ингибитора и

10 информирование пациента или представителя медицинского персонала о том, что не рекомендовано одновременное введение сильного индуктора цитохрома P450 3A4 (CYP3A4).

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что пациента или представителя
15 медицинского персонала информируют о том, что следует избегать одновременного введения сильного индуктора цитохрома CYP3A4 или следует отменить введение данного индуктора.

3. Способ введения ингибитора везикулярного переносчика моноаминов 2
20 (VMAT2), выбранного из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, пациенту, нуждающемуся в таком введении, причем пациент получает лечение сильным индуктором цитохрома P450 3A4 (CYP3A4),
25 включающий:

отмену лечения сильным индуктором цитохрома CYP3A4 и

последующее введение пациенту VMAT2-ингибитора, что позволяет избежать использования VMAT2-ингибитора в комбинации с сильным индуктором цитохрома CYP3A4.

30

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что сильный индуктор цитохрома CYP3A4 выбран из невирапина, пентобарбитала, фенитоина, лумакафтора, рифабутина, рифампицина, карбамазепина, фосфенитоина,

фенобарбитала, примидона, примидона, энзалутамида, митотана и зверобоя (St. John's Wort).

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что сильный индуктор цитохрома CYP3A4 выбран из рифампицина, карбамазепина, фенитоина и зверобоя.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что сильный индуктор цитохрома CYP3A4 представляет собой рифампицин.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят пациенту для лечения неврологического или психического заболевания или расстройства.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство, аффективное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, манию на фоне аффективного расстройства, депрессию на фоне аффективного расстройства, терапевтически-резистентное обсессивно-компульсивное расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Найхана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора и атаксии, ассоциированный с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хореоакантоцитоз.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой позднюю дискинезию.

11. Способ по п. 9, отличающийся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой синдром Туретта.

12. Способ по п. 9, отличающийся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой болезнь Гентингтона.

5 13. Способ по п. 9, отличающийся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой тики.

10 14. Способ по п. 9, отличающийся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона.

15 15. Способ по п. 9, отличающийся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой атаксию, хорею, дистонию, болезнь Гентингтона, миоклонию, синдром усталых ног или треморы.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят перорально.

20 17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят в форме таблетки или капсулы.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят независимо от приема пищи.

25 19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль и/или изотопный вариант.

30 20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой валбеназина тозилатную соль.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой дитозилатную соль валбеназина.

23. Способ по п. 19, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор
5 представляет собой изотопный вариант, являющийся L-валина (2*R*,3*R*,11*bR*)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-9,10-ди(метокси-*d*₃)-3-(2-метилпропил)-2*H*-бензо[*a*]хинолизин-2-иловым эфиром или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что VMAT2-
10 ингибитор вводят в количестве, эквивалентном количеству свободного основания валбеназина в диапазоне от приблизительно 20 мг до приблизительно 160 мг.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят в
15 количестве, эквивалентном приблизительно 20 мг свободного основания валбеназина.

26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят в
количестве, эквивалентном приблизительно 40 мг свободного основания
валбеназина.

20

27. Способ по п. 24, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят в
количестве, эквивалентном приблизительно 60 мг свободного основания
валбеназина.

25

28. Способ по п. 24, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят в
количестве, эквивалентном приблизительно 80 мг свободного основания
валбеназина.

30

29. Способ по п. 24, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят в
количестве, эквивалентном приблизительно 120 мг свободного основания
валбеназина.

30. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят в течение первого периода времени в первом количестве, и затем количество VMAT2-ингибитора увеличивают до второго количества.

5 31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что первый период времени составляет одну неделю.

32. Способ по п. 30 или 31, отличающийся тем, что первое количество эквивалентно приблизительно 40 мг свободного основания валбеназина.

10

33. Способ по любому из пп. 30-32, отличающийся тем, что второе количество эквивалентно приблизительно 80 мг свободного основания валбеназина.

15

34. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят в количестве, достаточном для достижения значений максимальной концентрации (C_{\max}) (+)- α -DHTBZ в плазме крови в диапазоне от приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и значений минимальной концентрации (C_{\min}) (+)- α -DHTBZ в плазме крови по меньшей мере

20

15 нг на мл плазмы в течение периода времени, составляющего 8 ч.

35. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор вводят в количестве, достаточном для достижения значений максимальной концентрации (C_{\max}) (+)- α -DHTBZ в плазме крови в диапазоне от

25

приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и значений минимальной концентрации в плазме крови (C_{\min}) в диапазоне приблизительно по меньшей мере 33%-50% от C_{\max} , в течение периода времени, составляющего 12 ч.

36. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что VMAT2-

30

ингибитор вводят в количестве, достаточном для достижения: (i) терапевтического диапазона концентраций (+)- α -DHTBZ от приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и (ii) пороговой концентрации (+)- α -DHTBZ по меньшей мере 15 нг на мл плазмы в течение периода времени от приблизительно 8 ч до приблизительно 24 ч.

37. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль и/или изотопный вариант.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль.

39. Способ по п. 37, отличающийся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой изотопный вариант, являющийся (+)- α -3-изобутил-9,10-ди(метокси-d₃)-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-олом или его фармацевтически приемлемую соль.

40. Композиция для лечения пациента, нуждающегося в ингибиторе везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранном из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного варианта указанных соединений, содержащая терапевтически эффективное количество указанного VMAT2-ингибитора,

причем пациента или представителя медицинского персонала информируют о том, что не рекомендовано одновременное введение сильного индуктора цитохрома P450 3A4 (CYP3A4).

41. Композиция по п. 40, отличающаяся тем, что пациента или представителя медицинского персонала информируют о том, что следует избегать одновременного введения сильного индуктора цитохрома CYP3A4 или следует отменить введение данного индуктора.

42. Композиция для лечения пациента, который нуждается в ингибиторе везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), выбранном из валбеназина и (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ола, или фармацевтически приемлемой соли и/или изотопного

варианта указанных соединений, и получает лечение сильным индуктором цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), содержащая

указанный VMAT2-ингибитор,

5 причем лечение сильным индуктором цитохрома CYP3A4 отменяют до введения композиции пациенту, что позволяет избежать использования композиции в комбинации с сильным индуктором цитохрома CYP3A4.

43. Композиция по любому из пп. 40-42, отличающаяся тем, что сильный индуктор цитохрома CYP3A4 выбран из невирапина, пентобарбитала, фенитоина, 10 лумакафтора, рифабутина, рифампицина, карбамазепина, фосфенитоина, фенобарбитала, примидона, примидона, энзалутамида, митотана и зверобоя (St. John's Wort).

44. Композиция по п. 43, отличающаяся тем, что сильный индуктор цитохрома CYP3A4 выбран из рифампицина, карбамазепина, фенитоина и 15 зверобоя.

45. Композиция по п. 44, отличающаяся тем, что сильный индуктор цитохрома CYP3A4 представляет собой рифампицин.

20

46. Композиция по любому из пп. 40-45, которая предназначена для лечения неврологического или психического заболевания или расстройства.

47. Композиция по п. 46, отличающаяся тем, что неврологическое или 25 психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство, аффективное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, манию на фоне аффективного расстройства, депрессию на фоне аффективного расстройства, терапевтически-резистентное обсессивно-компульсивное 30 расстройство, неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Найхана, агитацию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора и атаксии, ассоциированный с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хореоакантоцитоз.

48. Композиция по п. 47, отличающаяся тем, что неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство.

5

49. Композиция по п. 48, отличающаяся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой позднюю дискинезию.

50. Композиция по п. 48, отличающаяся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой синдром Туретта.

10

51. Композиция по п. 48, отличающаяся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой болезнь Гентингтона.

52. Композиция по п. 48, отличающаяся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой тики.

15

53. Композиция по п. 48, отличающаяся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона.

20

54. Композиция по п. 48, отличающаяся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой атаксию, хорею, дистонию, болезнь Гентингтона, миоклонию, синдром усталых ног или треморы.

25

55. Композиция по любому из пп. 40-54, отличающаяся тем, что композицию вводят перорально.

56. Композиция по любому из пп. 40-55, отличающаяся тем, что композицию вводят в форме таблетки или капсулы.

30

57. Композиция по любому из пп. 40-56, отличающаяся тем, что композицию вводят независимо от приема пищи.

58. Композиция по любому из пп. 40-57, отличающаяся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль и/или изотопный вариант.

5 59. Композиция по п. 58, отличающаяся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль.

60. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой валбеназина тозилатную соль.

10

61. Композиция по п. 60, отличающаяся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой дитозилатную соль валбеназина.

15

62. Композиция по любому из пп. 40-61, отличающаяся тем, что композицию вводят в количестве, эквивалентном количеству свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору, в диапазоне от приблизительно 20 мг до приблизительно 120 мг.

20

63. Композиция по п. 62, отличающаяся тем, что композицию вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 20 мг свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору

25

64. Композиция по п. 62, отличающаяся тем, что композицию вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 40 мг свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору.

30

65. Композиция по п. 62, отличающаяся тем, что композицию вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 80 мг свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору.

66. Композиция по п. 62, отличающаяся тем, что композицию вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 60 мг свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору.

67. Композиция по п. 62, отличающаяся тем, что композицию вводят в количестве, эквивалентном приблизительно 120 мг свободного основания валбеназина, соответствующего данному VMAT2-ингибитору.

5 68. Композиция по любому из пп. 40-61, отличающаяся тем, что композицию вводят в течение первого периода времени с первым количеством VMAT2-ингибитора, и затем указанное количество увеличивают до второго количества.

10 69. Композиция по п. 68, отличающаяся тем, что первый период времени составляет одну неделю.

70. Композиция по п. 68 или 69, отличающаяся тем, что первое количество эквивалентно приблизительно 40 мг свободного основания валбеназина.

15

71. Композиция по любому из пп. 68-70, отличающаяся тем, что второе количество эквивалентно приблизительно 80 мг свободного основания валбеназина.

20 72. Композиция по любому из пп. 40-61, отличающаяся тем, что композицию вводят в количестве, достаточном для достижения значений максимальной концентрации (C_{\max}) (+)- α -DHTBZ в плазме крови в диапазоне от приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и значений минимальной концентрации (C_{\min}) (+)- α -DHTBZ в плазме крови по меньшей мере
25 15 нг на мл плазмы в течение периода времени, составляющего 8 ч.

73. Композиция по любому из пп. 40-61, отличающаяся тем, что композицию вводят в количестве, достаточном для достижения значений максимальной концентрации (C_{\max}) (+)- α -DHTBZ в плазме крови в диапазоне от
30 приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и значений минимальной концентрации в плазме крови (C_{\min}) в диапазоне приблизительно по меньшей мере 33%-50% от C_{\max} , в течение периода времени, составляющего 12 ч.

74. Композиция по любому из пп. 40-61, отличающаяся тем, что композицию вводят в количестве, достаточном для достижения: (i) терапевтического диапазона концентраций (+)- α -DНТВZ от приблизительно 15 нг до приблизительно 60 нг на мл плазмы и (ii) пороговой концентрации (+)- α -DНТВZ по меньшей мере 15 нг на мл плазмы в течение периода времени от приблизительно 8 ч до приблизительно 24 ч.

75. Композиция по п. 58, отличающаяся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой изотопный вариант, являющийся L-валина (2*R*,3*R*,11*bR*)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-9,10-ди(метокси- d_3)-3-(2-метилпропил)-2*H*-бензо[*a*]хинолизин-2-иловым эфиром или его фармацевтически приемлемую соль.

76. Композиция по любому из пп. 40-57, отличающаяся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль и/или изотопный вариант.

77. Композиция по п. 76, отличающаяся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой (+)- α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль.

78. Композиция по п. 76, отличающаяся тем, что VMAT2-ингибитор представляет собой изотопный вариант, являющийся (+)- α -3-изобутил-9,10-ди(метокси- d_3)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-олом или его фармацевтически приемлемую соль.