

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040574**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2022.06.27
- (21) Номер заявки
201691454
- (22) Дата подачи заявки
2015.01.21
- (51) Int. Cl. *A61K 31/451* (2006.01)
C07D 211/20 (2006.01)
C07D 211/24 (2006.01)

(54) **ТВЕРДАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА МОДИФИЦИРОВАННОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРИДОПИДИН**

- (31) **61/930,358; 62/050,626**
- (32) **2014.01.22; 2014.09.15**
- (33) **US**
- (43) **2017.01.30**
- (86) **PCT/US2015/012248**
- (87) **WO 2015/112601 2015.07.30**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПРИЛИНИЯ
НЬЮРОТЕРАПЬЮТИКС ЛТД. (IL)**
- (72) Изобретатель:
**Личт Даниэлла, Ловингер Иоана,
Гилатт Лаура Йехудит, Бассан Мерав
(IL)**
- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)
- (56) US-A1-20130267552
US-A1-20130150406
US-A1-20110206782

-
- (57) Заявленное изобретение обеспечивает твердую пероральную лекарственную форму модифицированного высвобождения, включающую терапевтически эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, регулирующее скорость, где твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает in vivo профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} около 1400 нг/мл или менее. Заявленное изобретение также обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от нейродегенеративного заболевания или заболевания, связанного с допамином, включающий введение один раз в сутки твердой пероральной лекарственной формы модифицированного высвобождения.

B1

040574

040574

B1

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки США № 62/050626, поданной 15 сентября 2014, и предварительной заявки США № 61/930358, поданной 22 января 2014, полное содержание которых таким образом включено в виде ссылки в настоящее описание.

На всем протяжении настоящей заявки ссылаются на различные публикации по первому автору и году публикации. Полное цитирование таких публикаций представлено в разделе, озаглавленном Ссылки, непосредственно перед формулой изобретения. Содержание указанных публикаций таким образом полностью включено в виде ссылки в настоящую заявку с целью более полного описания состояния области техники, к которой относится изобретение.

Предшествующий уровень техники изобретения

Придопидин (Гантексил) представляет собой уникальное соединение, разработанное для лечения пациентов с двигательными симптомами, ассоциированными с болезнью Хантингтона. Его химическим наименованием является 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин, и его номер в Химической регистратуре 882737-42-0 (публикация США № US-2013-0267552-A1). Способы синтеза придопидина и его фармацевтически приемлемой соли описаны в патенте США № 7923459. В патенте США No. 6903120 заявляют Придопидин для лечения болезни Паркинсона, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенных и неятрогенных психозов и галлюцинозов, расстройств настроения и тревожности, расстройств сна, расстройств аутистического спектра, СДВГ, болезни Хантингтона, возрастных когнитивных нарушений и расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголем и злоупотреблением наркотическими веществами.

Краткая сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает твердую пероральную лекарственную форму модифицированного высвобождения, включающую терапевтически эффективное количество Придопидина или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, контролирующее скорость, где твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий C_{max} около 1400 нг/мл или менее.

Настоящее изобретение также обеспечивает твердую пероральную лекарственную форму модифицированного высвобождения, включающую терапевтически эффективное количество Придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, регулирующее скорость, и где твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий C_{max} от около 244 до около 1002 нг/мл при введении разовой дозы и от около 244 до около 1568 нг/мл при введении в стабильном состоянии.

Настоящее изобретение также обеспечивает твердую пероральную лекарственную форму модифицированного высвобождения, включающую терапевтически эффективное количество Придопидина или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, регулирующее скорость, и где твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий C_{max} меньше, чем полученная при введении два раза в сутки твердой пероральной лекарственной формы немедленного высвобождения, которая содержит:

- a) половину количества придопидина или его фармацевтически приемлемой соли или
- b) от 10 до 49% количества придопидина или его фармацевтически приемлемой соли.

Заявленное изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую твердую пероральную лекарственную форму модифицированного высвобождения и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

Заявленное изобретение также обеспечивает твердую пероральную лекарственную форму модифицированного высвобождения или фармацевтическую композицию для применения в лечении болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, ятрогенного и неятрогенного паркинсонизма, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенных и неятрогенных психозов и галлюцинозов, шизофренических расстройств или шизофреноформных расстройств, расстройств настроения или тревожности, маниакально-депрессивного заболевания, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройств сна, расстройств аутистического спектра, СДВГ, возрастных когнитивных нарушений, злоупотребления алкоголем и веществами, используемыми как наркотики, болезни Альцгеймера или синдрома Ретта.

Заявленное изобретение также обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от состояния, выбираемого из болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, ятрогенного и неятрогенного паркинсонизма, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенных и неятрогенных психозов и галлюцинозов, шизофренических расстройств или шизофреноформных расстройств, расстройств настроения и тревожности, маниакально-депрессивного состояния, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройств сна, расстройств аутистического спектра, СДВГ, возрастных когнитивных нарушений, злоупотребления алкоголем и веществами, используемыми как наркотики, болезни Альцгеймера и синдрома Ретта, где способ включает введение твердой пероральной лекарственной формы модифицированного высвобождения или фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

Изобретение также обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от нейродегенеративного заболевания или заболевания, связанного с допамином, включающий введение один раз в сутки твердой

пероральной лекарственной формы или фармацевтической композиции модифицированного высвобождения.

Краткое описание нескольких видов чертежей

Фиг. 1 - Геометрическая средняя концентрация придопидина в плазме относительно времени из примера 1.

Фиг. 2 - Наблюдаемое и предсказанное взаимоотношение между уровнем придопидина в плазме и $\Delta\Delta Q_{TcF}$; линия представляет собой средние предсказанные значения в популяции.

Фиг. 3 - Скорость растворения *in vitro* лекарственных форм МВ-1, МВ-2 и МВ-3.

Фиг. 4 - Профили концентрации придопидина в плазме-времени после введения разовой дозы два раза в сутки: GastroPlus способ подтверждения: симуляционная разовая доза 22 мг придопидина НВ (IR), и сравнение с данными из исследования. Фиг. 4а представляет собой смоделированные данные и фиг. 4б представляет собой данные из исследования.

Фиг. 5 - Профили концентрации в плазме-времени придопидина после введения нескольких доз два раза в сутки: GastroPlus метод подтверждения: Симуляция (стабильного состояния) фармакокинетического профиля (РК) (ФК) после 45 мг придопидина НВ два раза в сутки, и сравнение с данными из исследования. Фиг. 5а представляет собой смоделированные данные и фиг. 5б представляет собой данные из исследования.

Фиг. 6 (а-б) - Кривые среднего уровня придопидина в плазме после перорального введения придопидина в виде различных композиций МВ и контрольных НВ, период 0-12ч (а) и полулогарифмическое представление (б).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает твердую пероральную лекарственную форму модифицированного высвобождения, включающую терапевтически эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, регулирующее скорость, где твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} около 1400 нг/мл или менее.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} около 1157 нг/мл или менее.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} около 906 нг/мл или менее.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} около 499 нг/мл или менее.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} около 718 нг/мл или менее, измеренную после введения разовой дозы.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} около 486 нг/мл или менее, измеренную после введения разовой дозы.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} около 327 нг/мл или менее, измеренную после введения разовой дозы.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий C_{max} от около 382 до около 1568 нг/мл.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий C_{max} от около 244 нг/мл до около 1002 нг/мл. В другом варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает профиль в плазме *in vivo*, имеющий C_{max} между 244 и 813 нг/мл. В другом варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль в плазме, имеющий C_{max} между 493 и 1002 нг/мл. В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль в плазме, имеющий C_{max} между 324 и 813 нг/мл. В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль в плазме, имеющий C_{max} между 871 и 1568 нг/мл.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль в плазме, имеющий C_{max} между 382 и 1287 нг/мл.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль в плазме, имеющий C_{max} между 639 и 1287 нг/мл.

В одном варианте осуществления изобретения средняя AUC_{tau} составляет около 5253 нг/мл или бо-

в процентном отношении по сравнению со средней C_{\max} , полученной в результате введения два раза в сутки лекарственной формы немедленного высвобождения, которая содержит половину количества придопидина или его фармацевтически приемлемой соли, где процент составляет по меньшей мере 5%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет по меньшей мере 10%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет по меньшей мере 20%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет по меньшей мере 30%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет по меньшей мере 40%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет по меньшей мере 50%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет по меньшей мере 60%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет по меньшей мере 70%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет по меньшей мере 10 и 60%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет от 20 до 50%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет около 25%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет около 35%. В другом варианте осуществления изобретения процент составляет около 50%.

В одном варианте осуществления изобретения среднее время, требуемое для достижения максимальной концентрации лекарственного средства в плазме, сыворотке или крови после введения лекарственного средства, составляет более чем 2 ч. В другом варианте осуществления изобретения среднее время, требуемое для достижения максимальной концентрации лекарственного средства в плазме, сыворотке или крови после введения лекарственного средства, составляет более чем 4 ч.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемой солью придопидина является соль гидрохлорид.

В другом варианте осуществления изобретения *in vivo* профиль в плазме оценивают в стабильном состоянии.

В одном варианте осуществления изобретения *in vivo* профиль в плазме оценивают после введения разовой дозы.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю AUC_{0-inf} , которая составляет по меньшей мере около 50% средней AUC_{0-inf} , обеспечиваемой при введении два раза в сутки твердой пероральной лекарственной формы немедленного высвобождения, которая содержит половину количества придопидина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю AUC_{0-inf} , которая составляет по меньшей мере около 55% средней AUC_{0-inf} , обеспечиваемой введением два раза в сутки твердой пероральной лекарственной формы немедленного высвобождения, которая содержит половину количества придопидина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю AUC_{0-inf} , которая составляет по меньшей мере около 75% средней AUC_{0-inf} , обеспечиваемой введением два раза в сутки твердой пероральной лекарственной формы немедленного высвобождения, которая содержит половину количества придопидина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма высвобождает не более чем 50% придопидина через 1 ч, когда пероральную лекарственную форму помещают в прибор с корзинкой в 500 мл HCl 0,1 N при температуре 37°C, вращающийся со 100 об./мин. В другом варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма высвобождает не более чем 75% придопидина через 3 ч, когда пероральную лекарственную форму помещают в прибор с корзинкой в 500 мл HCl 0,1 N при температуре 37°C, вращающейся со 100 об./мин в течение 120 мин и затем в буферном фосфате, имеющем pH 6,8, в течение 12 ч. В другом варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма высвобождает не менее чем 80% придопидина через 10 ч, когда пероральную лекарственную форму помещают в прибор с корзинкой в 500 мл HCl 0,1 N при температуре 37°C, вращаясь со 100 об./мин в течение 120 мин и затем в буферном фосфате, имеющем pH 6,8, в течение 12 ч. В другом варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма высвобождает не более чем 30% придопидина через 2 ч, когда пероральную лекарственную форму помещают в прибор с корзинкой в 500 мл HCl 0,1 N при температуре 37°C, вращаясь со 100 об./мин в течение 120 мин и затем в буферном фосфате, имеющем pH 6,8, в течение 12 ч. В другом варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма высвобождает не более чем 50% придопидина через 4 ч, когда пероральную лекарственную форму помещают в прибор с корзинкой в 500 мл HCl 0,1 N при температуре 37°C, вращаясь со 100 об./мин в течение 120 мин и затем в буферном фосфате, имеющем pH 6,8, в течение 12 ч. В другом варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма высвобождает не более чем 65% придопидина через 6 ч, когда пероральную лекарственную форму помещают в прибор с корзинкой в 500 мл HCl 0,1 N при температуре 37°C, вращаясь со 100 об./мин в течение 120 мин и затем в буферном фосфате, имеющем pH 6,8, в течение 12 ч. В другом

варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма высвобождает не менее чем 75% придопидина через 12 ч, когда пероральную лекарственную форму помещают в прибор с корзинкой в 500 мл HCl 0,1 N при температуре 37°C, вращаясь со 100 об./мин в течение 120 мин и затем в буферном фосфате, имеющем рН 6,8, в течение 12 ч.

В одном варианте осуществления изобретения лекарственная форма находится в форме капсулы. В другом варианте осуществления изобретения лекарственной формой является форма таблетки.

В одном варианте осуществления изобретения вспомогательным веществом, регулирующим скорость, является полимерный материал.

В одном варианте осуществления изобретения полимер может быть гидрофобным или гидрофильным. В одном варианте осуществления изобретения полимерный материал выбирают из группы, состоящей из гидрогенизированного касторового масла, полиэтиленоксида, этилцеллюлозы гидроксипропилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), поливинилового спирта (PVA), полимера винилового спирта, полиакрилатов, полиметакрилатов, сополимеров этилакрилата-метилметакрилата, глицерил моностеарата и их смесей.

В одном варианте осуществления изобретения вспомогательным веществом, регулирующим скорость, является комбинация двух или более полимерных материалов, предпочтительно где вспомогательным веществом, регулирующим скорость, является комбинация, по меньшей мере, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и гидрогенизированного касторового масла.

В одном варианте осуществления изобретения полимерный материал представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу. В другом варианте осуществления изобретения полимерным материалом является гидрогенизированное касторовое масло.

В одном варианте осуществления изобретения общее количество вспомогательных веществ, регулирующих скорость, составляет от около 8 до около 70% общей массы лекарственной формы, от около 10 до около 50% общей массы лекарственной формы или от около 20 до около 50% общей массы лекарственной формы, от около 30 до около 50% или от около 30 до около 40% общей массы лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет от 10 до 50% по массе твердой пероральной лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет от 20 до 50% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет от 30 до 50% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет от 30 до 40% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет от 35 до 40% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет по меньшей мере 10% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет по меньшей мере 20% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет по меньшей мере 25% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет по меньшей мере 30% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет по меньшей мере 35% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет по меньшей мере 40% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет по меньшей мере 37% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет по меньшей мере 38% по массе твердой пероральной лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения полимерный материал составляет по меньшей мере 40% по массе твердой пероральной лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения дополнительно включает этилцеллюлозу.

В одном варианте осуществления изобретения общее количество этилцеллюлозы составляет от около 0,5 до около 10% общей массы лекарственной формы, от около 0,5 до около 7,2% общей массы лекарственной формы, от около 1,0 до около 5% общей массы лекарственной формы, от около 1,0 до около 3,0% общей массы лекарственной формы, от около 1,5 до около 3,0% общей массы лекарственной формы или от около 1,5 до около 2,4% общей массы лекарственной формы.

В другом варианте осуществления изобретения этилцеллюлоза составляет около 1,5 мас.% твердой пероральной лекарственной формы. В одном варианте осуществления изобретения этилцеллюлоза составляет около 3,0 или около 2,4 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

В другом варианте осуществления изобретения полимерным материалом является гидроксипропилметилцеллюлоза и где гидроксипропилметилцеллюлоза составляет около 38 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения полимерным материалом является гидрогенизиро-

ванное касторовое масло и где гидрогенизированное касторовое масло составляет около 38 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения полимерным материалом является гидроксипропилметилцеллюлоза, где гидроксипропилметилцеллюлоза составляет около 37 мас.% твердой пероральной лекарственной формы и где этилцеллюлоза составляет от около 1,5% до около 3,0 масс% твердой пероральной лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения массовое соотношение придопидина или его фармацевтически приемлемой соли к вспомогательному веществу, регулирующему скорость, составляет от около 0,2:1 до около 1:1, предпочтительно от около 0,3:1 до около 0,8:1, более предпочтительно от около 0,5:1 до около 0,7:1.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения дополнительно включает мукоадгезив.

В одном варианте осуществления изобретения мукоадгезив выбирают из группы, состоящей из водорастворимых и водонерастворимых гидрофильных полимеров, полимеров, которые содержат набухающие сети, гидрогелей и полимеров с группами, которые могут образовывать перекрестные сшивки с другими полимерами или со слизистой оболочкой, предпочтительно мукоадгезивом, является полиэтиленоксид.

В одном варианте осуществления изобретения придопидин или его фармацевтически приемлемая соль включает от около 15 до около 60 мас.% лекарственной формы. В другом варианте осуществления изобретения придопидин или его фармацевтически приемлемая соль составляет от около 25 до около 50 мас.% лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения придопидин или его фармацевтически приемлемая соль составляет около 25 мас.% лекарственной формы.

Заявленное изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую твердую пероральную лекарственную форму модифицированного высвобождения и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества выбирают из группы, состоящей из вяжущего вещества, наполнителя, пластификатора, глиданта и смазывающего вещества и их смеси.

В одном варианте осуществления изобретения вяжущее вещество выбирают из группы, состоящей из крахмала, пептизированного крахмала, полиэтиленоксида, полимеров целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксизтилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта и их смеси.

В одном варианте осуществления изобретения наполнитель выбирают из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, сахарных шариков, лактозы, сорбита, декстрозы, сахарозы, маннита, двухосновного или трехосновного фосфата кальция, крахмала, реталака и их смеси.

В одном варианте осуществления изобретения наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза и представляет собой силикатированную микрокристаллическую целлюлозу.

В одном варианте осуществления изобретения наполнителем является лактоза. В другом варианте осуществления изобретения наполнителем является смесь микрокристаллической целлюлозы и лактозы, и где микрокристаллической целлюлозой является силикатированная микрокристаллическая целлюлоза.

В одном варианте осуществления изобретения наполнитель составляет от 5 до около 64 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 10 до около 50 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 15 до около 45 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 20 до 40 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, около 34 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, около 16 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, около 17 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или около 18 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения наполнителем является смесь силикатированной микрокристаллической целлюлозы и лактозы, где силикатированная микрокристаллическая целлюлоза составляет около 16 мас.% твердой пероральной лекарственной формы и лактоза составляет около 17% или около 18 мас.% твердой пероральной лекарственной формы. В одном варианте осуществления изобретения пластификатор выбирают из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, триэтилцитрата, трибутилцитрата, глицерина, дибутилсебаката, триацетина, диэтилфталата и их смеси.

В одном варианте осуществления изобретения глидант выбирают из группы, состоящей из: крахмала, пептизированного крахмала, диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, талька и их смеси.

В одном варианте осуществления изобретения глидантом является коллоидный диоксид кремния.

В одном варианте осуществления изобретения глидант составляет от 0,2 до около 4 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 0,4 до около 3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, или от 0,43 до около 2,0 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения глидант составляет от 1,7 до около 4 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до около 3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до около 2,0 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 и 1,8 мас.% твердой перо-

ральной лекарственной формы, около 1,7 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или около 1,8 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения смазывающее вещество выбирают из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка, талька, глицерил бегената, глицерил моностеарата и их смеси.

В одном варианте осуществления изобретения смазывающим веществом является стеарат магния.

В одном варианте осуществления изобретения смазывающее вещество составляет от 0,3 до около 4 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 0,5 до около 3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или от 1,1 до около 2,0 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

В одном варианте осуществления изобретения смазывающее вещество составляет от 1,7 до около 4 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до около 3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до около 2,3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,8 до около 2,2 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или около 2 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

Заявленное изобретение также обеспечивает твердую пероральную лекарственную форму модифицированного высвобождения или фармацевтическую композицию для применения в лечении болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, ятрогенного и неятрогенного паркинсонизма, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенных и неятрогенных психозов и галлюцинозов, шизофренических расстройств или шизофреноформных расстройств, расстройств настроения и тревожности, маниакально-депрессивных расстройств, депрессии, обсессивно-компульсивных расстройств, расстройств сна, расстройств аутистического спектра, СДВГ, возрастных когнитивных нарушений, злоупотребления алкоголем и веществами, используемыми как наркотики, болезни Альцгеймера или синдрома Ретта.

Заявленное изобретение также обеспечивает способ лечения пациента, пораженного состоянием, выбираемым из болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, ятрогенного и неятрогенного паркинсонизма, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенных и неятрогенных психозов и галлюцинозов, шизофренических расстройств или шизофреноформных расстройств, расстройств настроения и тревожности, маниакально-депрессивных расстройств, депрессии, обсессивно-компульсивных расстройств, расстройств сна, расстройств аутистического спектра, СДВГ, возрастных когнитивных нарушений, злоупотребления алкоголем и веществами, используемыми как наркотики, болезни Альцгеймера или синдрома Ретта, где способ включает введение твердой пероральной лекарственной формы модифицированного высвобождения или фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

В одном варианте осуществления изобретения две дозы твердой пероральной формы модифицированного высвобождения или фармацевтической композиции вводят пациенту, и интервал между двумя дозами составляет около 24 ч.

В одном варианте осуществления изобретения пациентом является человек.

В одном варианте осуществления изобретения лекарственная форма имеет следующие концентрации *in vivo* профили концентрации придопидина в плазме в стабильном состоянии: C_{\max} от около 499 до около 1400 нг/мл, средняя C_{\max} от около 499 до около 1157 нг/мл или средняя C_{\max} от около 906 до около 1157 нг/мл. Изобретение также обеспечивает способ лечения пациента, пораженного нейродегенеративным заболеванием или заболеванием, связанным с допамином, включающий введение один раз в сутки твердой пероральной лекарственной формы или фармацевтической композиции модифицированного высвобождения.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма или фармацевтическая композиция модифицированного высвобождения адаптирована для введения один раз в сутки.

Для вышеуказанных вариантов осуществления изобретения каждый вариант осуществления изобретения, описанный в настоящем описании, предусматривается как применимый для любого из других

описанных вариантов осуществления изобретения. Кроме того, элементы, цитированные в вариантах осуществления фармацевтической композиции, могут быть использованы в вариантах осуществления способов и применения, описанных в настоящем описании.

Термины

Как используется в настоящем описании, термин "С" относится к концентрации активного фармацевтического ингредиента или лекарственного средства в плазме/сыворотке/крови после введения лекарственного средства, например, придопидина, или его фармацевтически приемлемой соли, в биологическом образце, таком как образец пациента (например, кровь, плазма, сыворотка и спинномозговая жидкость). Концентрация лекарственного средства в биологическом образце может быть определена любым стандартным методом исследования, известным в области техники. Термин С включает такие оценки концентрации, как и C_{\min} , C_{\max} и C_{ss} (средняя концентрация стабильного состояния), и позволяет рассчитать ФК параметры, такие как АУС. Обычно термин С относится к концентрации в плазме, сыворотке или крови.

Как используется в настоящем описании, стабильное состояние относится к ситуации, в которой

количество лекарственного средства, элиминирующееся в каждый интервал введения, соответствует дозе для такого интервала. В одном варианте осуществления изобретения введения в стабильном состоянии, как используется в настоящем описании, достигают через 7 дней. В одном варианте осуществления изобретения введения в стабильном состоянии, как используют в настоящем описании, достигают через 9 дней. В одном варианте осуществления изобретения введения в стабильном состоянии, как используется в настоящем описании, достигают через 14 дней.

Как используется в настоящем описании, термин " C_{max} " относится к максимальной концентрации лекарственного средства в плазме, сыворотке или крови после введения лекарственного средства, например, придопидина, или его фармацевтически приемлемой соли. C_{max} , измеренную в стабильном состоянии, иногда называют как $C_{max,ss}$. "Средняя C_{max} " " $c_{max,ss}$ " и "средняя C_{max0-t} " представляют собой среднее соответствующих C_{max} , измеренных в образце пациентов. В одном варианте осуществления изобретения, образцы пациентов включают четырех пациентов или более. Предпочтительно образец должен включать десять пациентов или более.

Как используется в настоящем описании, термин " C_{min} " относится к минимальной концентрации лекарственного средства в плазме, сыворотке или крови после введения лекарственного средства, например, придопидина, или его фармацевтически приемлемой соли. C_{min} , измеренную в стабильном состоянии, иногда называют как $C_{min,ss}$.

Как используется в настоящем описании, термин " T_{max} " относится к времени, требуемому для достижения максимальной концентрации лекарственного средства в плазме, сыворотке или крови (" C_{max} ") после введения лекарственного средства, например, придопидина, или его фармацевтически приемлемой соли. T_{max} , измеренное в стабильном состоянии, иногда называют как $T_{max,ss}$.

Как используется в настоящем описании, термин "AUC" относится к площади под кривой концентрации в плазме, сыворотке или крови относительно времени.

Как используется в настоящем описании, термины " AUC_t " и " AUC_{0-t} " относятся к площади под кривой концентрации в плазме, сыворотке или крови относительно времени, где t является последней измеренной временной точкой.

Как используется в настоящем описании, термины " AUC_{inf} ", " AUC_{0-inf} ", " AUC_{∞} ", " $AUC_{0-\infty}$ " и $AUC_{infinity}$ относятся к площади под кривой концентрации в плазме, сыворотки или крови относительно времени, экстраполированной к бесконечности.

Как используется в настоящем описании, термины " AUC_{τ} " и " $AUC_{0-\tau}$ " относятся к площади под кривой концентрации лекарственного средства в плазме, сыворотке или крови относительно времени в течение одного интервала введения, после введения лекарственного средства, такого как придопидин или его фармацевтически приемлемая соль. Площадь под кривой измеряют в течение времени τ , где τ представляет собой продолжительность интервала введения. Термин $AUC_{\tau,ss}$ оценивает воздействие в течение интервала введения в стабильном состоянии. Как используется в настоящем описании, τ представляет собой 24-часовой интервал, который включает случаи, в которых лекарственное средство вводят два раза в сутки. "Средняя AUC," "средняя AUC_t ," "средняя AUC_{0-t} ," "средняя AUC_{inf} ," "средняя AUC_{τ} " и "средняя $AUC_{0-\tau}$ " являются средними соответствующей AUC, оцененной в образце пациентов. В одном варианте осуществления изобретения образцы пациента включают четырех пациентов или более. Предпочтительно, образец должен включать десять пациентов или более.

Как используется в настоящем описании, введение "разовой дозы" обозначает, что лекарственное средство вводят в течение интервала 24 ч или один раз в сутки (1 р/д) или два раза в сутки (2 р/д).

Как используется в настоящем описании термин "немедленное высвобождение" или "НВ (IR)" обозначает, что выделение или высвобождение в организме лекарственного средства, такого как придопидин или его фармацевтически приемлемая соль, из лекарственной формы (таблетки, капсулы, лепешки и др.) происходит немедленно или вскоре после введения, обычно в течение минут до нескольких часов. Например, 80% лекарственного средства может быть растворено в течение первого часа. Лекарственное средство высвобождается в одно действие и время действия лекарственного средства часто ограничено.

Как используется в настоящем описании, термин "модифицированное высвобождение" или "(МВ) MR" обозначает, что выделение или высвобождение лекарственного средства, такого как придопидин или его фармацевтически приемлемая соль, из лекарственной формы (таблетки, капсулы, лепешки и др.) было модифицировано, так что скорость высвобождения ниже, чем в лекарственной форме с немодифицированным или немедленным высвобождением. Высвобождение лекарственного средства имеет место в момент времени после введения или в течение длительного периода после введения или в определенной цели в организме. Высвобождение лекарственного средства может происходить в течение нескольких часов или в течение нескольких дней с целью поддержания терапевтически эффективной концентрации лекарственного средства в плазме. Модифицированное высвобождение охватывает отложенное высвобождение (высвобождение в момент времени иной, чем непосредственно после введения), длительное высвобождение (высвобождение в течение пролонгированного периода времени), пролонгированное высвобождение (скорость высвобождения лекарственного средства поддерживается в течение периода времени), и контролируемое высвобождение (скорость высвобождения лекарственного средства регулируется для получения определенного профиля концентрации лекарственного средства в организме).

Как используется в настоящем описании, профиль более медленного растворения представляет собой таковой, при котором выделение или высвобождение лекарственного средства из лекарственной формы происходит медленнее, т.е. высвобождение лекарственного средства занимает больше времени при более медленном профиле растворения, чем при профиле более быстрого растворения.

Как используется в настоящем описании, термин "вспомогательное вещество, регулирующее скорость" относится к вспомогательному веществу или комбинации вспомогательных веществ, присутствующих в таких количествах, достаточных для уменьшения скорости высвобождения лекарственного средства, такого как придопидин или его фармацевтически приемлемая соль, из лекарственной формы. Вспомогательное вещество, регулирующее скорость, или их комбинация контролирует скорость высвобождения лекарственного средства из лекарственной формы.

Как используется в настоящем описании, термин "по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, регулирующее скорость" или "одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, регулирующих скорость" относится к присутствию одного, двух, трех, четырех или более вспомогательных веществ, регулирующих скорость в лекарственной форме.

Как используется в настоящем описании, термин "придопидин" относится к свободному основанию придопидина. В определенных вариантах осуществления изобретения придопидин также включает любую фармацевтически приемлемую соль, такую как соль HCl. Предпочтительно в любых вариантах осуществления изобретения, как описано в настоящем описании, придопидин находится в форме его соли гидрохлорида.

Как используется в настоящем описании "количество" или "доза" придопидина, как измерено в миллиграммах, относится к миллиграммам основания придопидина, присутствующего в препарате, вне зависимости от формы препарата. Дозировка "90 мг придопидина" обозначает, что количество основания придопидина в препарате составляет 90 мг, вне зависимости от формы препарата. Следовательно, находясь в форме соли, например, соли гидрохлорида придопидина, масса соли, необходимая для обеспечения дозы 90 мг придопидина, будет больше, чем мг придопидина из-за присутствия дополнительного солевого иона.

Как используется в настоящем описании "стандартная доза", "стандартные дозы" и "стандартная лекарственная форма(ы)" обозначает введение одного лекарственного средства.

Как используется в настоящем описании, "около" в контексте числового значения или диапазона обозначает $\pm 10\%$ числового значения или диапазона, указанного или заявленного.

Как используется в настоящем описании, термин "один раз в сутки" обозначает введение дозы каждые 24 часа. Как используется в настоящем описании "1 р/д (QD)" обозначает введение один раз в сутки.

Как используется в настоящем описании ссылка на общую массу лекарственной формы относится к общей массе таблетки (включая любую окончательную оболочку), и в случае капсулы, относится к общей массе содержимого капсулы, исключая массу капсулы как таковой.

Как используется в настоящем описании, термин биодоступность" относится к скорости и степени, с которой активный фармацевтический ингредиент абсорбируется из лекарственной формы и становится доступным в области действия.

Фармакокинетический параметр или комбинации таких параметров показывают биодоступность активного фармацевтического ингредиента, такого как придопидин, после введения придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. Такие фармакокинетические параметры известны специалисту в области техники. Примеры таких параметров включают C_{max} , AUC, AUC_{tau} и T_{max} .

Лекарственные формы по настоящему изобретению рецептируют так, что придопидин или его фармацевтически приемлемая соль имеют *in vitro* профиль растворения, который медленнее, чем таковой для композиции немедленного высвобождения (НВ). Лекарственные формы по настоящему изобретению могут содержать компоненты немедленного высвобождения, длительного или продленного высвобождения или отложенного высвобождения, или их комбинации.

Придопидин или его фармацевтически приемлемая соль в твердых пероральных лекарственных формах по настоящему изобретению могут быть обеспечены в форме модифицированного высвобождения, такой как форма модифицированного, контролируемого или пролонгированного высвобождения (ПВ(ER)), с или без компонента немедленного высвобождения (НВ).

Лекарственные формы модифицированного высвобождения могут быть получены посредством, без ограничения, получения лепешек различной толщины, так чтобы самые тонкие высвобождали лекарственное средство первыми и самые толстые последними, включая медленно растворяющуюся матрицу или оболочку, включающую нерастворимую оболочку вокруг таблетки или капсулы с небольшими отверстиями для возможности выхода лекарственного средства (путем диффузии или сольватирования), регулируя высвобождение лекарственного средства посредством диффузии через оболочку или матрицу или путем эрозии матрицы или оболочки процессом, зависимым от, например, определенного условия, такого как присутствие ферментов или определенного pH. Лекарственные формы модифицированного высвобождения содержат более высокие количества лекарственного средства, чем количества, присутствующие в лекарственной форме немодифицированного или немедленного высвобождения.

Твердые пероральные лекарственные формы по настоящему изобретению включают все фармацев-

тически приемлемые соли придопидина. Предпочтительно придопидин находится в форме его соли гидрохлорида.

Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения по настоящему изобретению подходит для введения в одной стандартной лекарственной форме. Пероральные лекарственные формы для целей настоящего изобретения включают капсулы, таблетки, лепешки, гранулы, порошки, покрытые оболочкой и не покрытые оболочкой и их комбинации. Необязательно, если лекарственной формой является капсула, придопидин или его фармацевтически приемлемую соль обеспечивают в форме покрытых оболочкой или непокрытых оболочкой лепешек, гранул, порошков, мини-таблеток, таблеток или капсул.

Как используется в настоящем описании "полимерный материал" включает любой полимер. Любой подходящий полимерный материал может быть использован в соответствии с указаниями, представленными в настоящем описании. Полимерный материал может иметь любую подходящую конфигурацию и может принимать любую подходящую форму.

Лекарственные формы по настоящему изобретению могут включать мукоадгезивы для замедления пассажа лекарственной формы через организм, так что лекарственная форма остается в организме достаточно долго для того, чтобы весь придопидин высвободился в организме.

Твердые пероральные лекарственные формы по настоящему изобретению могут дополнительно включать один или более мукоадгезивов. Мукоадгезивы замедляют прохождение лекарственной формы через организм, так что лекарственная форма находится в организме в течение интервала между введениями, так что придопидин или его фармацевтически приемлемая соль высвобождаются в организме. Мукоадгезивы представляют собой вещества, которые прилипают к биологическим тканям в течение длительного периода времени посредством межфазных сил. Биологической тканью является слизистая оболочка. Мукоадгезия развивается, когда мукоадгезив контактирует и прилипает к мембране посредством увлажнения мукоадгезивной поверхности или при набухании мукоадгезива. Дополнительная адгезия развивается, когда мукоадгезив проникает в щели поверхности мембраны или когда цепи мукоадгезива взаимодействуют с таковыми слизи на мембране. Подходящими мукоадгезивами являются полимеры, которые являются водорастворимыми или водонерастворимыми гидрофильными полимерами, полимерами, которые содержат набухающие сети, гидрогелями и полимерами с группами, которые могут перекрестно сшиваться с другими полимерами или со слизистой оболочкой.

Твердые пероральные лекарственные формы модифицированного высвобождения по настоящему изобретению могут включать по меньшей мере один мукоадгезив с или без компонента немедленного высвобождения. Например, лекарственные формы по настоящему изобретению могут включать по меньшей мере один мукоадгезив с единственным компонентом длительного высвобождения.

Силикатированной микрокристаллической целлюлозой может быть любая коммерчески доступная форма таких вспомогательных веществ, например, Prosolv® SMCC 90.

Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) может быть коммерчески доступной формой такого гидрофильного носителя, например Methocel™ K100 Premium CR, Methocel DC2, Benecel ME 233P.

Распыленно высушенная лактоза (SD), безводная лактоза и моногидрат лактозы могут быть использованы взаимозаменяемо на всем протяжении настоящего изобретения.

Коллоидный диоксид кремния (CSD) представляет собой коллоидную двуокись кремния, обычно получаемую посредством гидролиза паровой фазы силиконового соединения, такого как тетрахлорид кремния. Продукт как таковой обычно является порошком, который коммерчески доступен из ряда источников, включая Degussa, Inc. (под торговым наименованием Aerosil®); Cabot Corporation (под торговым наименованием Cab-O-Sil); Huber Engineered Materials (Huber GL100 и GL200); Wacker (Wacker HDK®) и E.I. DuPont & Co. Коллоидный диоксид кремния также известен как коллоидный кремнезем, коллоидальная двуокись кремния, легкая безводная кремниевая кислота, кремневый ангидрид и мореный диоксид кремния, среди остальных. Множество коммерческих степеней CSD получают путем варьирования процесса производства.

Этилцеллюлоза может быть добавлена к композиции в форме дисперсии, например, Surelease®.

Пептизированный крахмал может быть любой коммерчески доступной формой такого вещества, например Starch 1500®. LubriTose™ представляет собой лактозу плюс от 2 до 10% глицерилмоностеарата (GMS), LubriTose™ Yellow содержит 10% GMS и LubriTose™ blue содержит 2% GMS.

Таблетки могут содержать подходящие вяжущие вещества, смазывающие вещества, дезинтегрирующие вещества, красители, ароматизаторы, средства, индуцирующие текучесть, расплавляющие средства и пластификаторы. Например, для перорального введения в стандартной лекарственной форме таблетки или капсулы, компонент активного лекарственного средства может быть скомбинирован с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как ксилит, желатин, агар, крахмал, метилцеллюлоза, фосфат дикальция, сульфат кальция, маннит, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза и подобные. Подходящие вяжущие вещества включают крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как кукурузный крахмал, натуральные или синтетические камеди, такие как гумиарабик, трагакант или альгинат натрия, повидон, поливидон, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипро-

пилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воска и подобные. Глиданты, используемые в таких лекарственных формах, включают диоксид кремния и подобные. Смазывающие вещества, используемые в таких лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, тальк и подобные. Дезинтегрирующие вещества включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь, кроскармеллозу натрия, гликолат крахмала натрия и подобные, подходящие пластификаторы включают триацетин, триэтилцитрат, дибутилсебакат, полиэтиленгликоль и подобные.

Твердые пероральные лекарственные формы модифицированного высвобождения по настоящему изобретению могут дополнительно включать один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

Примерами фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ являются наполнители, вяжущие вещества, глиданты, пластификаторы и смазывающие вещества.

Таблетки в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены путем обычных методик смешивания, дробления и таблетирования, которые хорошо известны в производстве фармацевтических композиций. Таблетка модифицированного высвобождения, например, может быть получена прямым прессованием в формах и штампах, расположенных на ротационном таблетировочном прессе, выпрессовыванием или формованием прессованием, сушкой влажных гранул с последующим прессованием или получением пасты и экструдированием пасты в форму и нарезанием экструдата на короткие куски. Предпочтительно, процессом, используемым для получения таблеток, является прямое прессование смеси.

Прессование может быть осуществлено с использованием обычного оборудования. Обычно, смесь активных ингредиентов с или без вспомогательных веществ, пропускают через роликовое устройство для прессования. Однако могут быть использованы другие средства для прессования АРІ смеси, например прессование в заготовки (или "комкование").

Для достижения желаемой скорости модифицированного высвобождения, лекарственная форма модифицированного высвобождения может быть рецептирована как полимерная оболочка или матрица.

USP #1 прибор (корзина), представляет собой прибор 1, описанный в фармакопее Соединенных Штатов, 29 издание, раздел 711. Прибор может быть сконструирован, как указано далее:

Компоновка состоит из следующего: закрытый сосуд, состоящий из стекла или другого инертного прозрачного материала; двигатель; металлический несущий вал; и цилиндрическая корзина. Сосуд частично погружают в подходящую водную баню любого удобного размера или помещают в нагревательный кожух. Водяная баня или нагревающий кожух позволяют поддерживать температуру внутри сосуда на уровне $37 \pm 0,5$ в течение теста и поддерживают жидкость бани в постоянном, мягком движении. Ни одна часть из компоновки, включая окружение, в которое помещают компоновку, не способствует существенному движению, встряхиванию или вибрации, при сравнении с таковыми мягко вращающегося перемешивающего элемента. Прибор, который позволяет наблюдать за образцом и перемешивающим элементом во время теста является предпочтительным. Сосуд является цилиндрическим, с полусферическим дном и с одним из следующих измерений и емкостей: для номинальной емкости 1 л, высота составляет 160-210 мм и его внутренний диаметр составляет от 98 до 106 мм; для номинальной емкости 2 л, высота составляет от 280 до 300 мм и его внутренний диаметр составляет от 98 до 106 мм и для номинальной емкости 4 л высота составляет от 280 до 300 мм и его внутренний диаметр составляет от 145 до 155 мм. Его стороны являются ребристыми сверху. Подходящая крышка может быть использована для исключения испарения. Рукоятка расположена так, что ее ось располагается не более чем в 2 мм от любой точки вертикальной оси сосуда и вращается гладко и без значительного колебания. Используют устройство, регулирующее скорость, которое позволяет выбирать скорость вращения ручки и поддерживать скорость, установленную в определенной статье, в рамках $\pm 4\%$. Компоненты ручки и корзины перемешивающего элемента состоят из нержавеющей стали типа 316 или эквивалента.

Если не указано иначе в отдельной статье, применяют ткань 40 размера. Может быть использована корзина, имеющая золотое покрытие 0,0001 дюйм (2,5 мкм) толщиной. Лекарственную форму помещают в сухую корзину в начале каждого теста. Расстояние между внутренним дном сосуда и корзиной сохраняют на уровне 25 ± 2 мм в течение теста.

Придопидин

Придопидин абсорбируется относительно быстро после перорального введения с t_{\max} 0,5-4 ч (Lindskov 2012). После абсорбции, придопидин элиминируется частично посредством экскреции с мочой, частично посредством метаболизма в печени и преимущественно путем N-депропилирования посредством пути CYP2D6 в один основной неактивный метаболит, 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин, с периодом полуэлиминации после повторных доз 10-14 ч. CYP2D6 полиморфизмы могут быть классифицированы в соответствии с одним из четырех уровней активности: плохие метаболизаторы (ПМ (PM)), промежуточные метаболизаторы (ПрМ (IM)), быстрые метаболизаторы (БМ (EM)) и ультрабыстрые метаболизаторы (УМ (UM)). Фенотип БМ экспрессируется в большей части популяции (около 90%). Приблизительно 5-10% европеоидной популяции Европы и Северной Америки и 1% китайской, японской и корей-

ской популяции являются ПМ. ПМ наследуют две дефицитных аллели CYP2D6 и, в результате, метаболизируют лекарственные средства с существенно более медленной скоростью. Фенотип ультрабыстрых метаболизаторов (УМ) вызван дубликацией, мультидубликацией или амплификацией активных генов CYP2D6, включая преимущественно аллель CYP2D6*2, но также включая CYP2D6*1 и другие. Лица с фенотипом УМ метаболизируют лекарственные средства с ультрабыстрой скоростью. Наконец, лица, которые являются гетерозиготными по дефективной аллели CYP2D6, часто демонстрируют ПрМ фенотип с широким спектром метаболической активности, которая может варьироваться от существенно лучшей, чем ПМ фенотип, до активности, которая близка к таковой фенотипа БМ (Bernard 2006).

Запланировано исследование 2 фазы для идентификации дозы, рандомизированное, в параллельных группах, двойное слепое, плацебо-контролируемое для оценки безопасности и эффективности придопидина 45, 67,5, 90 и 112,5 мг два раза в сутки относительно плацебо для симптоматического лечения у пациентов с болезнью Хантингтона (Clinicaltrials.gov Идентификатор клинического исследования NCT02006472). Следовательно, желательной является лекарственная форма, включающая придопидин в указанных дозах с хорошим профилем безопасности. Кроме того, лекарственная форма, вводимая реже, чем два раза в сутки, увеличит приверженность к лечению и будет предпочтительной для пациентов и персонала.

Настоящее исследование проиллюстрировано следующими примерами, которые не предназначены для ограничения рамок изобретения. Понимают, что различные модификации соответствуют тенденции и рамкам изобретения.

Примеры

Пример 1. Безопасность введения придопидина после введения лекарственных форм немедленного высвобождения

Исследование множества нарастающих доз (МАР)

В исследовании множества нарастающих доз (MAD), тридцать шесть (36) здоровых добровольцев обоих полов (возраст 18-55 лет) с генотипом CYP2D6 БМ рандомизировали на 3 когорты. В каждой когорте 9 пациентов рандомизировали на 2 нарастающих дозы придопидина два раза в сутки в фиксированной последовательности (45-67,5, 67,5-90 и 90-112,5 мг) и 3 пациентов на соответствующее плацебо два раза в сутки введением в оба периода лечения. Каждый период состоял из 9 последовательных дней двухкратного введения (с интервалом 6,5 ч между утренней и дневной дозой) до стабильного состояния (Osterberg 2012). Концентрации лекарственного средства придопидина отслеживали до 24 ч после первой дозы и определяли параметры разовой дозы (ассоциированные с первым 24-часовым интервалом). Геометрические средние концентрации в плазме относительно времени в течение исследования представлены на фиг. 1.

Безопасность и переносимость оценивали путем отслеживания нежелательных явлений (НЯ), оценки жизненно-важных функций, электрокардиограммы (ЭКГ) и клинико-лабораторных показателей. ФК параметры придопидина рассчитывали с использованием некомпартментных методов и суммировали при помощи описательной статистики по лечению/уровню дозы (табл. 1А и 1В для дня 9 и дня 1 соответственно). Интервал введения в настоящем исследовании (tau) определяли как 24 ч.

Таблица 1А. Резюме фармакокинетических параметров в стабильном состоянии (среднее \pm SD)

N	Доза и схема	Среднее \pm SD			
		AUC _{tau,ss} (ч*нг/мл)	C _{max,ss} (нг/мл)	T (1/2) ч	T _{max,ss} (ч) (диапазон)
8	НВ 45 мг 2 р/сут	7178	499	10,5 \pm 3,05	1,5 (1,0-2,5)
		\pm 1672 5253-10458	\pm 97 382-664		
16	НВ 67,5 мг 2 р/сут	14185	906	10,4 \pm 2,5	2,0 (1,0-4,0)
		\pm 3747 10228-21065	\pm 207 639-1287		
14	НВ 90 мг 2 р/сут	18065	1157	10,2 \pm 2,1	2,0 (1,0-4,0)
		\pm 3413 12670-24151	\pm 190 871-1568		

Таблица 1В. Резюме фармакокинетических параметров после введения разовой дозы (среднее \pm SD)

N	Доза и схема	Среднее \pm SD		Медиана	
		AUC _{tau,ss} (ч*нг/мл)	C _{max,ss} (нг/мл)	T (1/2) (ч) (диапазон)	T _{max,ss} (ч) (диапазон)
8	НВ 45 мг 2 р/сут	5043	327	6,41	1,0 (1,00- 2,50)
		\pm 3276 2249- 12570	\pm 99,3 244-545	(4,31- 15,4)	
16	НВ 67,5 мг 2 р/сут	7897	486	7,40	1,5 (1,00- 2,50)
		\pm 2811 3907- 14620	\pm 116 324-813	(4,39- 11,2)	
14	НВ 90 мг 2 р/сут	13594	718	9,00	1,75 (1,00- 2,50)
		\pm 3880 7934- 22138	\pm 144 493-1002	(6,61- 14,0)	

Как показано в табл. 2, частота нежелательных явлений, таких как желудочно-кишечные расстройства, нарастала с увеличением дозы. Психиатрические расстройства главным образом наблюдали при дозе 90 мг два раза в сутки, с одним случаем психиатрического расстройства при дозе 45 мг 2 раза в сутки.

Удлиненный интервал QT был ассоциирован с повышенным риском пируэтной тахикардии. Показатели электрокардиограммы (ЭКГ) получали исходно (перед введением в 1 день) и повторно в день 9 (вместе с ФК образцами). Использовали высокую точность методики измерений QT. Первичная конечная точка для анализа QTc с плацебо-скорректированным изменением от исходного QTcF (QT, скорректированный посредством коррекции Фредеричия; $\Delta\Delta$ QTcF). Взаимоотношение между концентрациями придопидина в плазме и $\Delta\Delta$ QTcF оценивали количественно с использованием подхода линейного моделирования смешанных эффектов.

Результаты показывают зависимый от концентрации эффект придопидина на $\Delta\Delta$ QTcF, предполагая, что более высокие концентрации приводили в более существенному удлинению QT. Оцененная популяционная отсечка и наклон составили 3,82 и 0,0185 мс на нг/мл (ДИ: 0,0139-0,0231) соответственно (фиг. 2).

Таблица 2. Резюме наиболее частых нежелательных явлений (>10%) в выбранных классах систем органов, представляющих особенный интерес

	Плацебо N=14	45 мг	67,5 мг	90 мг
		придопидина два раза в сутки N=9	придопидина два раза в сутки N=17	придопидина два раза в сутки N=18
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
Расстройства нервной системы	8 (57,1%) 17	6 (66,7%) 12	12 (70,6%) 33	14 (77,8%) 39
Головная боль	8 (57,1%) 14	4 (44,4%) 8	11 (64,7%) 24	7 (38,9%) 17
Головокружение	2 (14,3%) 2	1 (11,1%) 1	6 (35,3%) 7	9 (50,0%) 11
Извращение вкуса	1 (7,1%) 1	1 (11,1%) 1	1 (5,9%) 1	10 (55,6%) 10
Обморок	0	1 (11,1%) 1	1 (5,9%) 1	0
Парестезия	0	1 (11,1%) 1	0	0
Желудочно-кишечные расстройства	5 (35,7%) 7	1 (11,1%) 2	6 (35,3%) 14	10 (55,6%) 25
Тошнота	3 (14,3%) 3	0	2 (11,8%) 5	4 (22,2%) 8
Рвота	2 (21,4%) 2	0	2 (11,8%) 2	3 (16,7%) 6
Сухость во рту	1 (7,1%) 1	0	0	5 (27,8%) 5
Диарея	0	0	2 (11,8%) 5	3 (16,7%) 3
Запор	0	1 (11,1%) 1	0	1 (5,6%) 1
Диспепсия	0	0	2 (11,8%) 5	0
Твердый стул	0	1 (11,1%) 1	0	0
Психиатрические расстройства	0	1 (11,1%) 1	0	7 (38,9%) 12
Бессонница	0	0	0	3 (16,7%) 3
Ночные кошмары	0	0	0	2 (11,1%) 3
Депрессивное настроение	0	0	0	2 (11,1%) 2
Эмоциональные расстройства	0	1 (11,1%) 1	0	0

N: Количество пациентов,

%: процент пациентов в группе анализов безопасности,

E: Количество событий

Резюме результатов примера 1ю

Результаты, как представлено в табл. 1А, показали, что средняя $C_{max,ss}$, такая как около 1157 нг/мл (с максимальным значением 1568 нг/мл), может быть безопасно введена человеку. Результаты, представленные в табл. 1А, также показывают, что 45 мг НВ, вводимые два раза в сутки, приводили к среднему значению $C_{max,ss}$ 499 нг/мл и среднему значению $AUC_{tau,ss}$ (τ au определили как 24-часовой интервал, охватывающий две дозы) 7178 ч*нг/мл; такие значения известны как обладающие терапевтическим преимуществом. Диапазон $AUC_{tau,ss}$, получаемой в результате введения 45-90 мг два раза в сутки, составил 5253-24151 ч*нг/мл. Сходным образом, результаты, как представлено в табл. 1В, показали, что средняя $C_{max,ss}$

такая как около 718 нг/мл в день 1 (с максимальным измеренным значением 1002 нг/мл), может быть безопасно введена человеку. Результаты, представленные в табл. 1В, также показывают, что введение 45 мг НВ два раза в сутки приводили к среднему значению C_{\max} 327 нг/мл и среднему значению $AUC_{0-\infty}$ 5043 ч*нг/мл. Диапазон $AUC_{0-\infty}$, полученный в результате введения 45-90 мг два раза в сутки, составил 2249-22138 ч*нг/мл.

Кроме того, результаты, представленные на фиг. 2, показывают, что концентрация, такая как 1400 нг/мл, может быть расценена безопасной относительно потенциального удлинения интервала QT.

Результаты в табл. 1А, 1В, и 2 показывают, что когда вводят определенные дозы придопидина, существует риск увеличения частоты нежелательных явлений по сравнению с частотой нежелательных явлений для ранее тестируемых безопасных дозировок придопидина. Нежелательные явления включают, без ограничения, удлинение интервала QT, желудочно-кишечные расстройства и психиатрические расстройства. Проблемой для решения посредством настоящего изобретения, является обеспечение новых композиций с высокой дозой придопидина, которые уменьшают частоту нежелательных явлений. Путем предотвращения достижения C_{\max} очень высоких значений, заявители могут ограничить нежелательные явления, такие как показанные в примере 1. Было неизвестно, как возможно предотвратить достижение пика C_{\max} придопидина с целью минимизации некоторых или всех нежелательных явлений, связанных с дозой придопидина. С пониманием проблемы, заявители осуществили настоящее изобретение, лекарственную форму придопидина модифицированного высвобождения, которая предотвращает повышение C_{\max} выше ранее тестируемых безопасных доз.

Пример 2. Лекарственные формы придопидина.

Лекарственные формы, включающие 90 мг придопидина, рецептировали и исследовали скорость растворения *in vitro*.

Лекарственные формы, включающие 101,6 мг придопидина HCl (эквивалентно 90 мг основания придопидина) рецептировали посредством матричного механизма с использованием вспомогательных веществ в комбинации с несколькими гидрофильными (водорастворимыми) и/или гидрофобными (водонерастворимыми) носителями.

Гидрофильная матрица, система модифицированного высвобождения представляет собой динамическую систему, включающую увлажнение полимера, гидратацию полимера, образование геля, набухание и растворение полимера. Скорость высвобождения лекарственного средства определяют посредством диффузии (при растворимости) через гель и по скорости эрозии таблетки. В то же самое время другие растворимые вспомогательные вещества или лекарственные средства также становятся влажными, растворяются и диффундируют из матрицы, тогда как нерастворимые материалы удерживаются на месте до того как комплекс окружающего полимера/вспомогательного вещества/лекарственного средства разрушается или растворяется.

Получение лекарственных форм придопидина модифицированного высвобождения (МВ)

Матричную таблетку получали с использованием способа влажного гранулирования. Гранулы получали для использования в комбинации с носителем или носителями и выбранными вспомогательными веществами для получения композиций модифицированного высвобождения.

Получение гранул придопидина

Грануляция с большим усилием сдвига: все гранулируемые ингредиенты добавляли в камеру гранулятора и предварительно измельчали (измельчитель со средне-высокой скоростью; мешалка со средней/низкой скоростью) в течение достаточного времени для обеспечения однородности смеси и для разрушения любых агломератов. Гранулирующую жидкость добавляли и смешивали (измельчитель с высокой скоростью; мешалка со средней скоростью). Требуемое количество гранулирующей жидкости крайне зависит от состава. Гранулы сушили с использованием сушилки в псевдооживленном слое и измельчали посредством Quadro Comill.

Гранулы 90 мг и высокая доза придопидина представлены в табл. 3.1, табл. 3.2 и табл. 3.3 соответственно.

Таблица 3.1. Состав гранул R1-R3

№ партии	Применение	R1	R2	R3
Состав	-	мг/таб	мг/таб	мг/таб
Придопидин HCl	Лекарственное вещество	101,6	101,6	101,6

Этилцеллюлоза (Ethocel™ 7 премиум)	Вязущее вещество	20,4	20,4	50,8
CaHPO ₄	Нерастворимый наполнитель	-	178,0	101,6
Пептизированный крахмал (Starch 1500®)	Наполнитель, дезинтегрирующее вещество, вязущее вещество	-	-	50,8
Общая масса	-	122,0	300,0	304,8

Таблица 3.2. Состав гранул R4 на основании композиции капсул HD HB

Партия №	Применение	R4
Состав	-	Мг/таб
Придопидин HCl	Лекарственное вещество	127,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	Разбавитель/дезинтегрирующее вещество	65,0
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel)	Вязущее вещество	10,0
Общая масса	-	202,0

Таблица 3.3. Состав гранул R5

Партия №	Применение	R5
Состав	-	Мг/таб
Придопидин HCl	Лекарственное вещество	101,6
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® SMCC 90)	Наполнитель	63,2

Исследование растворимости лекарственных форм

В типичном растворении таблеток придопидина используют прибор USP #1 (корзина), вращающийся при 100 об/мин и 37°C в 500 мл HCl 0,1 N в течение 2 ч и затем в буфером фосфате pH 6,8, в течение 12 ч. Буферный фосфат получали путем растворения 6,805 г KH₂PO₄ двухосновного фосфата и 4,48 мл 5M NaOH, разводили до 1000 мл деионизированной водой и тщательно перемешивали. Образец тестировали посредством УФ-детектора, установленного на 268 нм, и затем возвращали в сосуд для растворения. Те же результаты растворения получали с использованием прибора USP #2 (лопасти) при 75 об/мин.

Пример 3. Лекарственные формы придопидина модифицированного высвобождения (MB) по изобретению.

Лекарственные формы получали с гранулами R5 и включали в изобретение.

Лекарственные формы, включенные в изобретение, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Лекарственные формы, включенные в настоящее изобретение

Ингредиенты композиции	Композиция (нг)/№ прототипа		
	МВ-1	МВ-2	МВ-3
Придопидин HCl	101,6	101,6	101,6
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® SMCC 90)	63,2	63,2	63,2
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel™ K100M Premium CR)	**	150,0	150,0
Гидрогенизированное касторовое масло (HCO)	150,0	**	**
Лактоза SD	70,0	70,0	70,0
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	7,2	7,2	7,2
Стеарат магния	8,0	8,0	8,0
Этилцеллюлоза (Surelease®)	**	**	6,0-12,0
Всего	400,0±5%*	400,0±5%	406,0-412,0±5%

Результаты растворения in vitro представлены в табл. 5 и фиг. 3.

Таблица 5. Профиль растворения in vitro лекарственных форм МВ-1, МВ-2, и МВ-3

Время забора образца (мин)	рН	% растворенный		
		МВ-1	МВ-2	МВ-3 (8 мг этилцеллюлозы/таблетку)
60	1,2	41	35	9
120	1,2	57	54	24
180	6,8	68	67	37
240	6,8	75	76	48
360	6,8	86	88	64
480	6,8	92	96	77
600	6,8	97	101	86
720	6,8			94

В дополнение к профилям растворения композиций, определенным непосредственно после образования (Т0), профили растворения композиций МВ-1, МВ-2 и МВ-3 также определяли через 3 месяца (3М) и 4 месяца (4М), как представлено в табл. 5А. Кроме того, определяли профили растворения различных партий, и они также представлены в табл. 5А. Для каждой композиции, партия 1 является той же партией, представленной в табл. 5.

Таблица 5А. Профиль растворения различных партий композиций МВ-1, МВ-2 и МВ-3 МВ-1

Время	Время	Партия 1			Партия 2	Партия 3	Партия 4
		Т0	3М	4М			
часы	мин	Т0	3М	4М	Т0	Т0	Т0
1	60	41	33	34	36	35	34
2	120	57	46	49	50	49	47

3	180	68	60	65	60	58	56
4	240	75	67	72	68	65	63
6	360	86	77	82	79	75	73
8	480	92	84	89	87	83	81
10	600	97	89	95	92	89	87
12	720	100	92	99	96	93	92
14	840	102	95	101	99	96	96

МВ-2

Время	Время	Партия 1			Партия 2	Партия 3	Партия 4
		Т0	3М	4М			
часы	мин	Т0	3М	4М	Т0	Т0	Т0
1	60	36	31	31	36	28	
2	120	54	46	46	53	42	28
3	180	67	61	62	66	55	42
4	240	76	69	72	76	65	54
6	360	88	81	87	89	78	63
8	480	96	88	92	97	88	75
10	600	101	96	100	107	98	88
12	720	104	96	100	107	98	88
14	840	106	98	102	109	100	92

МВ-3

Время	Время	Партия 1 ⁱ	Партия 2 ⁱⁱ	Партия 3 ⁱⁱⁱ	
				Т0	3М
часы	мин	Т0	Т0	Т0	3М
1	60	9	5	6	16
2	120	24	15	18	30
3	180	37	26	31	45
4	240	48	35	42	55
6	360	64	50	58	71
8	480	77	63	72	-
10	600	87	73	-	90
12	720	94	82	90	97
14	840	100	89	-	-

ⁱ 8 мг этилцеллюлозы/таблеткуⁱⁱ 10 мг этилцеллюлозы/таблеткуⁱⁱⁱ 7 мг этилцеллюлозы/таблетку

Пример 4. Лекарственные формы придопидина немедленного высвобождения (НВ)

При сравнении с лекарственными формами придопидина МВ, лекарственные формы придопидина НВ почти полностью растворялись через около 20-30 мин. Примерные профили растворения лекарственных форм придопидина НВ представлены в табл. 5.1. Состав лекарственных форм НВ в табл. 5.1 представлен в табл. 5.2:

Таблица 5.1. Процесс растворения для капсул придопидина - лекарственные формы НВ

Сила (мг)	Партия	рН	% растворенного					
			5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	60 мин
22,5	AA	1,2	62,1	97,5	99,4	99,4	99,9	99,6
22,5	AA	4,0	38,8	96,3	98,1	98,3	98,3	98,5
22,5	AA	6,8	65,3	94,1	96,1	96,7	96,9	97,0
45	DD	1,2	30,0	83,3	93,5	96,9	98,3	98,4
45	DD	4,0	30,3	82,3	94,0	97,4	97,7	97,8
45	DD	6,8	23,4	67,4	94,0	96,5	96,8	96,6

Таблица 5.2. Состав лекарственных форм НВ

	№ партии	АА	DD
Композиция	Применение	Композиция мг/капсулу	
Придопидин HCl	Лекарственное вещество	25,4	50,8
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® SMCC 90)	Наполнитель	43,2	86,4
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,4	2,8

Дополнительные композиции, полученные в рамках разработки композиций по настоящему изобретению, представлены в табл. 5.3. Как может быть видно, композицию А рецептировали без носителя. Некоторые композиции, такие как композиция В, С и D, включали вспомогательные вещества, регулирующие скорость (табл. 5.3).

Профили растворения композиций А, В, С и D представлены в табл. 5.4. Как показано в табл. 5.4, композиция А обеспечивает немедленное высвобождение лекарственного вещества (1 ч).

Присутствие до 16% гидрофобного носителя гидрогенизированного касторового масла (НСО) в матричных таблетках с (композиция В) или без (композиция С) растворимого носителя (лактоза), не приводит в отложенному высвобождению придопидина, который высвобождался через приблизительно 1 ч в обоих случаях.

Результаты растворения композиции D показали, что 10% гидрофобного носителя (НСО) в композиции D также обеспечивали 1 ч высвобождения придопидина.

Таблица 5.3. Композиции с различными носителями и количествами носителей

Партия №	Применение	А	В	С	D
Композиция	-	Мг/таблетку	Мг/таблетку	Мг/таблетку	Мг/таблетку
Гранулы ¹	-	R2 300,0	R3 304,8	R3 304,8	R4 202,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel™ K100M Premium CR)	Гидрофильный носитель	+	+	+	+
Гидрогенизированное касторовое масло (НСО)	Гидрофобный носитель	+	60,0	60,0	23,0
Лактоза (безводная)	Растворимый наполнитель	+	75,2	+	+
Микрокристаллическая целлюлоза и глицерилмоностеарат (Lubritose™ Blue)	Растворимый наполнитель	+	+	+	+
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil)	Текущий агент или глидант	5,0	5,0	5,0	1,0
Стеарат магния	Смазывающее вещество	5,0	5,0	5,2	2,5
Общая масса		310,0	450,0	375,0	228,5
Профиль растворения ²		1 ч высвобождение	1 ч высвобождение	1 ч высвобождение	1 ч высвобождение

¹ Гранулы R2, R3, и R4 перечислены в табл.3.1, или 3.2.

² Исследование растворимости проводили с использованием USP, прибор I при 100 об/мин, в 900 мл очищенной воды при 37°C.

Таблица 5.4. Профили растворения композиций в табл. 5.3

	Время/ партия №	5 мин	1 ч	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч
Скорость высвобождения (%)	А	23	101	109			
	В	18	97				
	С	18	106				
	D	22	88	100			

Резюме примеров 2-4.

Примерные лекарственные формы, представленные в примере 3 (табл. 5), продемонстрировали *in vitro* профиль растворения, где около 41% (МВ-1), около 36% (МВ-2) и всего около 9% (МВ-3) растворялись в первый час. Через 4 ч растворялось около 75% (МВ-1), около 76% (МВ-2) и около 48% (МВ-3) придопидина. Даже после десяти часов не весь придопидин в лекарственной форме МВ-1 растворялся и растворялось только 86% придопидина, включенного в лекарственную форму МВ-3, по сравнению с лекарственными формами придопидина НВ, показанными в примере 4, где более чем 20% придопидина

уже растворялось через 5 мин и почти полностью растворялось через около 20-60 мин. Как показано в примере 4, некоторые композиции, содержащие вспомогательные вещества, регулирующие скорость, не действовали как композиции модифицированного высвобождения.

Пример 5. Разработка фармакокинетической модели, применимой для ФК профиля после введения придопидина.

ФК профили в плазме, возникающие в результате введения лекарственных форм, рассчитывали с использованием программы симуляции. PKPlus™ модуль часть Gastroplus™ симуляторного программного обеспечения, доступного от Simulations Plus, Incorporated, сначала использовали для определения наилучшего типа ACAT (Advanced Compartmental Absorption and Transit) модели для введения придопидина немедленного высвобождения.

Данные концентрации, полученные после введения придопидина немедленного высвобождения (НВ), использовали в качестве аппроксимации для IV. Данные НВ получали из исследования, опубликованного Hellden et al. (2012). Придопидин вводили как капсулы или 25,4 мг придопидина HCl (22,5 мг основания придопидина) или 50,8 мг придопидина (45 мг основания придопидина) НВ плохим метаболитаторам (ПМ) и быстрым метаболитаторам (БМ) соответственно. ФК образцы получали в течение 50 ч после введения. Данные средней концентрации в плазме относительно времени для группы ПМ после разовой дозы получали с использованием суммарных графиков из программного обеспечения оцифровки графиков UN-SCAN-IT™, доступного от Silk Scientific Inc. Концентрации в плазме для следующих временных точек вносили в PK Plus module в часах: 0,0, 0,9, 2, 3, 4, 6, 9, 10,6, 1,7, 5 25, 33 и 50 ч. Посредством части PK Plus module оценивали средние фармакокинетические параметры и проводили расчеты для критерия адекватности и информационного критерия Akaike для некомпартментной, однокамерной, двухкамерной и трехкамерной моделей. На основании наименьшего значения информационного критерия Akaike, двухкамерная модель была выбрана, как имеющая наибольшую адекватность. Модель подтверждали путем сравнения с данными из другого исследования придопидина (Linskov 2013, Hellden 2012), как представлено на фиг. 4 и 5.

Модель может симулировать концентрацию придопидина, вводимого в разовой дозе, а также в нескольких дозах (стабильное состояние) в плазме плохих метаболитаторов (ПМ). Важно, было показано, что во время введения нескольких доз придопидин может ингибировать собственный метаболизм, обусловленный CYP2D6 у лиц с БМ, означая, что при повторном введении, ПМ и БМ проявляют сравнимое воздействие из-за уменьшения CYP2D6-связанного метаболизма у БМ с течением времени (Linskov 2012). В связи с представленной моделью, это означает, что тогда как симуляция концентраций в плазме после введения разовой дозы будет важна только для ПМ, результаты стабильного состояния ПМ могут быть применены к стабильному состоянию у БМ, и, следовательно, общей популяции, включая и БМ и ПМ. По тем же причинам, ожидают, что модель также соответствует фенотипам УМ и ПрМ.

Пример 6. Предсказанные ФК параметры после введения пероральных лекарственных форм.

С использованием профилей растворения лекарственных форм, описанных в примерах 2-4, и фармакокинетической модели, описанной в примере 5, рассчитывали предсказанные концентрации в плазме, возникающие в результате многократного введения лекарственных форм придопидина МВ. Фармакокинетические параметры рассчитывали для введения два раза в сутки (2 р/д) композиций НВ, содержащих различные дозы придопидина (с 6,5 ч интервалом и 7 ч интервалом между введениями), и введением один раз в сутки лекарственных форм модифицированного высвобождения МВ-1, МВ-2, и МВ-3, содержащих различные дозы придопидина, оба после введения разовой дозы и в стабильном состоянии. Данные от введения лекарственных форм 45-157,5 мг НВ два раза в сутки или МВ (90-315 мг), вводимых один раз в сутки, представлены в табл. 6 (день 1) и табл. 7 (стабильное состояние). Симуляция рассчитывала ФК значение РК, эквивалентное средней C_{max} .

Таблица 6. Наблюдаемые и симулированные ФК параметры придопидина в день 1 после разовой дозы лекарственных форм НВ два раза в сутки или лекарственных форм МВ один раз в сутки

Наименование образца	AUC день 1 0-38ч* нг/мл*ч	C_{max} * (нг/мл)	AUC день 1 0-50ч* нг/мл*ч
Наблюдаемая НВ 45 мг 2 раза в сутки (6,5 ч между утренней и дневной дозой)	9556	476	
Симулированная НВ 45 мг 2 раза в сутки (6,5 ч между утренней и дневной дозой)	9178	417	10323

Симулированная НВ 45 мг 2 раза в сутки (7 ч между утренней и дневной дозой)	9092	414	10301
Симулированная НВ 67,5 мг 2 раза в сутки (7 ч между утренней и дневной дозой)		611	15057
Симулированная НВ 90 мг 2 раза в сутки (7 ч между утренней и дневной дозой)		818	20166
Симулированная НВ 112,5 мг 2 раза в сутки (7 ч между утренней и дневной дозой)		1025	25280
Симулированная НВ 157,5 мг 2 раза в сутки (6,5 ч между утренней и дневной дозой)		1450	41635
МВ-2 (1 раз в сутки, 90 мг)	6780	258	7714
МВ-3 (1 раз в сутки, 90 мг)	4809	155	5647
МВ-1 (1 раз в сутки, 90 мг)	6890	269	7825
МВ-2 (1 раз в сутки, 125 мг)		352	10427

МВ-3 (1 раз в сутки, 125 мг)		209	7587
МВ-1 (1 раз в сутки, 125 мг)		367	10583
МВ-2 (1 раз в сутки, 135 мг)		381	11276
МВ-3 (1 раз в сутки, 135 мг)		227	8207
МВ-1 (1 раз в сутки, 135 мг)		397	11445
МВ-2 (1 раз в сутки, 150 мг)		424	12551
МВ-3 (1 раз в сутки, 150 мг)		252	9138
МВ-1 (1 раз в сутки, 150 мг)		442	12737
МВ-2 (1 раз в сутки, 180 мг)		510	15101
МВ-3 (1 раз в сутки, 180 мг)		304	11001
МВ-1 (1 раз в сутки, 180 мг)		531	12325
МВ-2 (1 раз в сутки, 200 мг)		567	16802
МВ-3 (1 раз в сутки, 200 мг)		338	12244

МВ-1 (1 раз в сутки, 200 мг)		591	17050
МВ-2 (1 раз в сутки, 225 мг)		639	18929
МВ-1 (1 раз в сутки, 225 мг)		381	13864
МВ-3 (1 раз в сутки, 225 мг)		666	19208
МВ-2 (1 раз в сутки, 250 мг)		711	21057
МВ-3 (1 раз в сутки, 250 мг)		424	15427
МВ-1 (1 раз в сутки, 250 мг)		740	21367
МВ-2 (1 раз в сутки, 315 мг)		897	26593
МВ-3 (1 раз в сутки, 315 мг)		536	19493
МВ-1 (1 раз в сутки, 315 мг)		934	26879

* AUC_{0-38} и AUC_{0-50} могут расцениваться, как хорошая оценка AUC_{inf}

Таблица 7. Фармакокинетические (ФК) параметры придопидина после нескольких суточных доз придопидина (лекарственная форма НВ два раза в сутки или лекарственная форма МВ один раз в сутки), в стабильном состоянии

Доза и схема	Среднее	
	*AUC _{tau,ss} (ч*нг/мл)	C _{max,ss} (нг/мл)
Наблюдаемая НВ 45 мг 2 раза в сутки (6,5 ч между утренней и дневной дозой)	12547	807
Симулированная НВ 45 мг 2 раза в сутки (6,5 ч между утренней и дневной дозой)	12634	675
Симулированная НВ 45 мг 2 раза в сутки (7 ч между утренней и дневной дозой)	12641	670
Симулированная НВ 67,5 мг 2 раза в сутки (6,5 ч между утренней и дневной дозой)	18951	1013
Симулированная НВ 90 мг 2 раза в сутки (6,5 ч между утренней и дневной дозой)	25270	1351
Симулированная НВ 112,5 мг 2 раза в сутки (6,5 ч между утренней и дневной дозой)	31585	1689
Симулированная НВ 157,5 мг 2 раза в сутки (6,5 ч между утренней и дневной дозой)	43547	2336
МВ-2 (1 раз в сутки, 90 мг)	9479	495
МВ-3 (1 раз в сутки, 90 мг)	7236	340
МВ-1 (1 раз в сутки, 90 мг)	9591	508
МВ-2 (1 раз в сутки, 100 мг)	10532	550
МВ-3 (1 раз в сутки, 100 мг)	8052	378
МВ-1 (1 раз в сутки, 100 мг)	10657	564
МВ-2 (1 раз в сутки, 125 мг)	13165	688
МВ-3 (1 раз в сутки, 125 мг)	10051	472
МВ-1 (1 раз в сутки, 125 мг)	13322	706
МВ-2 (1 раз в сутки, 135 мг)	14218	743
МВ-3 (1 раз в сутки, 135 мг)	10855	510
МВ-1 (1 раз в сутки, 135 мг)	14387	762
МВ-2 (1 раз в сутки, 150 мг)	15798	826
МВ-3 (1 раз в сутки, 150 мг)	12061	567
МВ-1 (1 раз в сутки, 150 мг)	15986	847
МВ-2 (1 раз в сутки, 180 мг)	18957	991,1
МВ-3 (1 раз в сутки, 180 мг)	14474	680
МВ-1 (1 раз в сутки, 180 мг)	19183	1016
МВ-2 (1 раз в сутки, 225 мг)	23698	1239
МВ-1 (1 раз в сутки, 225 мг)	23981	1271
МВ-2 (1 раз в сутки, 315 мг)	32431	1712
МВ-3 (1 раз в сутки, 315 мг)	28068	1169
МВ-1 (1 раз в сутки, 315 мг)	32824	1757

* интервал введения (tau)=24 ч

Данные растворимости, представленные для лекарственных форм 90 мг, экспериментально тестировали, как описано в примерах 2-4. Данные растворимости, представленные для лекарственных форм более чем 90 мг, представлены на основании симуляции, в которой использовали профили образцов 90 мг.

Результаты и обсуждение примеров 5-6

Проблемы безопасности, такие как желудочно-кишечные расстройства, психиатрические расстрой-

ства и сердечные нежелательные явления являются дозозависимыми. Особенно для QT, указанные проблемы безопасности скорее связаны с максимальными концентрациями лекарственного средства (C_{max}), чем с AUC. Однако неизвестно, отвечают ли C_{max} или AUC за другие нежелательные явления, такие как связанные с ЦНС и связанные с ЖК нежелательные явления.

Было показано, что лекарственные формы по настоящему изобретению обеспечивают максимальную концентрацию в крови (C_{max}), сравнимую с введением два раза в сутки той же дозы лекарственного средства в сутки, поддерживая AUC, сходную с таковой предшествующих исследований (Huntington Study Group HART Investigators 2013, Yebenes 2011).

Рассчитанная C_{max} , полученная в результате введения 90 мг придопидина в лекарственной форме МВ по настоящему изобретению, была ниже при сравнении с C_{max} , полученной в результате введения 45 мг НВ два раза в сутки (табл. 7), демонстрируя лучший профиль безопасности. Кроме того, рассчитанная $AUC_{tau,ss}$ для введения 90 мг МВ была сравнима с $AUC_{tau,ss}$, обнаруженной у пациентов, которым вводили 45 мг НВ два раза в сутки в исследовании MAD. Сходным образом, рассчитанная C_{max} , полученная в результате введения 135 мг придопидина в лекарственной форме МВ, была ниже при сравнении с C_{max} , полученной в результате введения 67,5 мг НВ два раза в сутки; рассчитанная C_{max} , полученная в результате введения 180 мг придопидина в лекарственной форме МВ была ниже при сравнении с C_{max} , полученной в результате введения 90 мг НВ два раза в сутки; рассчитанная C_{max} , полученная в результате введения 225 мг придопидина в лекарственной форме МВ, была ниже при сравнении с C_{max} , полученной в результате введения 112,5 мг НВ два раза в сутки, и рассчитанная C_{max} , полученная в результате введения 315 придопидина в лекарственной форме МВ, была ниже при сравнении с C_{max} , полученной в результате введения 157,5 мг НВ два раза в сутки (табл. 7). $AUC_{tau,ss}$ указанных доз была выше, чем $AUC_{tau,ss}$, связанная с 45 мг НВ два раза в сутки. Специалист в области техники понимает, что $AUC_{tau,ss}$ указанных доз связана с терапевтически эффективными количествами композиции.

Кроме того, рассчитанная $C_{max,ss}$, полученная в результате введения лекарственных форм МВ, включающих 100 и 125 мг придопидина, была ниже, чем C_{max} , полученная в результате введения 45 мг НВ два раза в сутки (общая доза 90 мг в сутки; см табл. 7). Для лекарственной формы МВ 100 мг рассчитанная $AUC_{tau,ss}$ составила около 80% 45 мг НВ два раза в сутки и $AUC_{tau,ss}$, рассчитанная для 125 мг лекарственной формы МВ, была сходной с 45 мг НВ два раза в сутки. Важно, обе были выше, чем средняя $AUC_{tau,ss}$, полученная в результате введения 45 мг НВ два раза в сутки в исследовании MAD. Полученные результаты показали, что даже для лекарственных форм МВ, включающих более чем ту же дозу в сутки, вводимую два раза в сутки, профиль безопасности был лучше, тогда как клиническая активность сохранялась.

Пример 7.

Три лекарственные формы придопидина получали в соответствии с примерами 2 и 3, МВ-1, МВ-2 и МВ-3. Периодическое пероральное введение МВ-1, МВ-2 или МВ-3 человеку, страдающему от болезни Хантингтона, показало, что частота нежелательных явлений уменьшалась по сравнению с частотой нежелательных явлений в примере 1.

Пример 8.

Три лекарственные формы придопидина получали в соответствии с примерами 2-3, МВ-1, МВ-2 и МВ-3, однако количество придопидина составило 100 мг (113 мг придопидина HCl) и количество каждого из других компонентов МВ-1, МВ-2 и МВ-3 увеличивалось пропорционально. Периодическое пероральное введение лекарственных форм человеку, страдающему от болезни Хантингтона, показало, что C_{max} была равна или меньше, чем ранее тестируемые безопасные дозы.

Пример 9.

Три лекарственные формы придопидина получали в соответствии с примерами 2-3, МВ-1, МВ-2 и МВ-3, однако количество придопидина составило 125 мг (141 мг придопидина) и количество каждого из других компонентов МВ-1, МВ-2 и МВ-3 увеличивалось пропорционально. Периодическое пероральное введение лекарственных форм человеку, страдающему от болезни Хантингтона, показало, что C_{max} равна или меньше, чем ранее описанные безопасные дозы.

Пример 10.

Три лекарственные формы придопидина получали в соответствии с примерами 2-3, МВ-1, МВ-2 и МВ-3, однако количество придопидина составило 135 мг (153 мг придопидина HCl) и количество каждого из других компонентов МВ-1, МВ-2 и МВ-3 увеличивалось пропорционально. Периодическое пероральное введение лекарственных форм человеку, страдающему от болезни Хантингтона, показало что C_{max} была равна или меньше, чем ранее тестируемые безопасные дозы.

Пример 11.

Три лекарственные формы придопидина получали в соответствии с примерами 2-3, МВ-1, МВ-2 и МВ-3, однако количество придопидина составило 150 мг (170 мг придопидина HCl) и количество каждого из компонентов МВ-1, МВ-2 и МВ-3 увеличивалось пропорционально. Периодическое пероральное введение лекарственных форм человеку, страдающему от болезни Хантингтона, показало, что C_{max} равна или меньше, чем ранее тестируемые безопасные дозы.

Пример 12.

Три лекарственных формы придопидина получали в соответствии с примерами 2-3, МВ-1, МВ-2 и МВ-3, однако количество придопидина составило 180 мг (203 мг придопидина HCl) и количество каждого из других компонентов МВ-1, МВ-2 и МВ-3 увеличивалось пропорционально. Периодическое пероральное введение лекарственных форм человеку, страдающему от болезни Хантингтона, показало, что C_{max} равна или меньше, чем ранее тестируемые безопасные дозы.

Пример 13.

Три лекарственных формы придопидина получали в соответствии с примерами 2-3, МВ-1, МВ-2 и МВ-3, однако количество придопидина составило 225 мг (254 мг придопидина HCl) и количество каждого из других компонентов МВ-1, МВ-2 и МВ-3 увеличивалось пропорционально. Периодическое пероральное введение лекарственных форм человеку, страдающему от болезни Хантингтона, показало, что C_{max} равна или меньше, чем ранее тестируемые безопасные дозы.

Суммируя, авторы настоящего изобретения смогли рецептировать терапевтически эффективные лекарственные формы с улучшенным профилем безопасности по сравнению с введением той же дозы два раза в сутки или менее.

Кроме того, лечение острых и хронических неврологических и нейропсихиатрических заболеваний, таких как болезнь Хантингтона, имеет проблему приверженности к лечению, так как пациент или ухаживающее лицо могут забыть ввести препарат. Соответственно, пероральные лекарственные формы по настоящему изобретению обеспечивают преимущества над ранее известными (два раза в сутки) пероральными дозировками. Пероральные лекарственные формы по настоящему изобретению адаптированы для введения один раз в сутки, обеспечивая меньшую нагрузку таблетками для пациентов, которые резистентны к лечению, повышая удобство для пациентов и ухаживающих лиц, и приводя к большей приверженности к лечению и меньшей нагрузке на членов семьи.

Пример 14. ФК исследование у гончих собак после введения разовой дозы композиций МВ-1, МВ-2 и МВ-3.

Фармакокинетику придопидина у самцов гончих собак тестировали после перорального введения композиции немедленного высвобождения (НВ) и трех композиций модифицированного высвобождения (МВ). Собак делили на 4 группы: Группа 1 получала одно введение композиции МВ-1, Группа 2 получала одно введение композиции МВ-2 и группа 3 получала одно введение композиции МВ-3. Каждая композиция включала 90 мг придопидина. Концентрацию придопидина в плазме оценивали в нескольких временных точках через 0,5-36 ч после введения.

Группа 4 получала 45 мг придопидина в композиции НВ дважды с 3-часовым интервалом. Концентрацию придопидина в плазме оценивали в нескольких временных точках через 0,5-36 ч после первого введения

Исследование проводили в состоянии натощак, начиная за 12 ч до введения и продолжая дополнительные 7 ч после первого введения.

Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8

Придопидин							
Группа №	$T_{1/2}$ среднее	T_{max} среднее	C_{max} среднее	AUC_{inf} среднее	AUC_{0-24} среднее	$Frel_{cmax}$	$Frel_{AUC_{0-24}}$
1 (n=4) MR-1	4,2	1,75	1135	6221,9	6336	0,56	0,70
02 (n=8) MR-2	3,7	2	1203	7153	7038	0,59	0,78
3 (n=7) MR-3	4,8	3,5	907	6846	6743	0,45	0,75
4 (n=6)	5,4	4,0	2031	9125	9004	1,00	1,00

Пример 15. Дополнительный анализ ФК параметров.

Концентрацию придопидина в образцах плазмы в примере 14 определяли с использованием жидкостной хроматографии в тандеме с масс спектрометрией ЖХ-МС/МС. В дополнительном анализе образцы, содержащие более высокие концентрации аналита, чем верхний предел количественного определения (ULOQ: 2000 нг/мл придопидина) повторно анализировали после 10 кратного разведения.

Коротко, образцы крови центрифугировали (в течение максимум 60 минут после сбора) при 2500 g при 5°C в течение 15 мин. Замороженные образцы плазме хранили в ультра-морозильнике (-70±10°C). В образцах плазмы концентрацию придопидина определяли жидкостной хроматографией-тандем масс

спектрометрией ЖХ-МС/МС. Как описано, образцы, содержащие более высокую концентрацию аналита, чем верхний предел количественного определения (ULOQ: 2000 нг/мл придопидина) повторно анализировали после 10 кратного разведения.

Для каждой композиции из индивидуальных данных рассчитывали значения среднего и S.D. для каждой временной точки, получая кривую концентрации в плазме относительно времени.

Фармакокинетический анализ проводили с использованием утвержденного программного обеспечения Phoenix WinNonlin Version 5 6.3 (Pharsight Corporation, USA). Отдельные и средние фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием некомпартментного метода.

Результаты

На фиг. 6 показаны кривые среднего уровня в плазме (с S.D.) придопидина (6a-b) для композиций МВ-1, МВ-2, и МВ-3. Два введения композиции немедленного высвобождения (НВ), осуществляемые через 3 ч, приводили к исходной пиковой концентрации с последующим начальным снижением, затем второму пику с последующей терминальной фазой элиминации. При сравнении, композиция МВ имела пролонгированную абсорбцию из композиций МВ, что приводило к максимальной концентрации с последующей терминальной фазой элиминации.

Для всех композиций значения $AUC_{(0-inf)}$ и C_{max} нормализовали к номинальной дозе придопидина 12 мг/кг. T_{max} , нормализованная по дозе C_{max} , и общее воздействие ($AUC_{(0-inf), norm}$ значения), нормализованное по дозе, суммированы в табл. 9.

Таблица 9

	Группа				
	1 (МВ-1) (S.D.)	2 (МВ-2) (S.D.)	3 (МВ-3) (S.D.)	4 (НВ) 1-я доза (S.D.)	4 (НВ) 2-я доза (S.D.)
$C_{max, norm}$ (нг/мл)	1110 (200)	1170 (235)	803 (228)	1550 (313)	2030 (538)
T_{max} придопидина	1,94 (0,904)	2,38 (1,03)	3,63 (1,62)	1,16 (0,351)	3,91 (1,14)
$AUC_{(0-inf), norm}$ (ч*нг/мл)	6340 (1610)	7010 (3520)	6080 (2830)		9410 (3380)

Как может быть видно, композиции МВ-1 и МВ-2 показали сходные кинетические профили, тогда как наиболее отложенную абсорбцию наблюдали для композиции МВ-3. Композиция НВ приводила к первому пику придопидина в течение самого короткого периода после введения: через приблизительно 1 ч. Для композиций МВ пики придопидина появлялись позже: через приблизительно 2 часа для композиции МВ-1, 2,5 ч для композиции МВ-2 и 3,5 ч для композиции МВ-3.

Уровни относительных пиков композиций МВ по сравнению с более высоким, вторым пиковым уровнем контрольной композиции НВ ($F_{rel}C_{max}$), и относительное общее воздействие ($F_{rel}AUC_{inf}$) рассчитывали для общих групповых средних (табл. 10).

Таблица 10

	1 (МВ-1)	2 (МВ-2)	3 (МВ-3)
$F_{rel}C_{max}$	0,547	0,576	0,396
Среднее $F_{rel}AUC_{inf}$	0,721	0,746	0,625

Результаты показывают, что C_{max} , полученная в результате введения 90 мг придопидина один раз в сутки в композициях МВ-1, МВ-2 и МВ-3, составила 55, 58 и 40% соответственно, C_{max} , полученной в результате введения композиций 45 мг придопидина в композиции НВ два раза в сутки. AUC_{inf} , полученная в результате однократного введения один раз в сутки 90 мг придопидина в композициях МВ-1, МВ-2 и МВ-3, составила 72, 75 и 63% соответственно AUC_{inf} , полученной в результате введения два раза в сутки 45 мг придопидина в композиции НВ.

Пример 16.

Таблетированные лекарственные формы придопидина получали с гранулами R1-R4 (табл. 3.1 или 3.2) и они представлены в табл. 11. Профиль растворения таких лекарственных форм также представлен в табл. 11. Исследование растворимости проводили с использованием USP прибора I при 100 об/мин в 900 мл очищенной воды при 37°C. Подробные профили растворения лекарственных форм перечисленных в таблице 11, показаны в табл. 12.

Специалист в области техники понимает, что лекарственные формы, представленные в табл. 11, имеют профиль растворения лекарственной формы модифицированного высвобождения.

Таблица 11

№	Применение	МВ-4	МВ-5	МВ-6	МВ-7	МВ-8	МВ-9	МВ-10	МВ-11
Композиция	-	Мг/таб	Мг/таб	Мг/таб	Мг/таб	Мг/таб	Мг/таб	Мг/таб	Мг/таб
Гранулы	-	R1 122,0	R4 163,2	R3 304,8	R3 304,8	R1 122,0	R1 122,0	R2 300,0	R4 163,2
Двухосновный фосфат кальция	Нерастворимый наполнитель	+	+	+	+	154,0	+	+	+
Гидроксипропилметилцеллюлоза (НФМС) Methocel K100 PR CR	Гидрофильный носитель	122,0	+	90,0	90,0	120,0	120,0	90,0	150,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (НФМС) Methocel K15 CR	Гидрофильный носитель	+	+	+	+	+	+	+	25,0
Гидрогенизированное касторовое масло	Гидрофобный носитель	30,0	175,0	+	60,0	+	+	+	+
Aerosil	Агент текучести	+	+	5,0	5,0	2,0	2,0	5,0	+
Mg стеарат	Смазывающее вещество	2,0	1,8	5,2	5,2	2,0	2,0	5,0	1,8
LubriTose Blue	Смазывающее вещество	+	160,0	+	+	+	+	+	+
LubriTose Yellow	Смазывающее вещество	+	+	+	+	+	+	+	160,0
Безводная лактоза	Растворимый наполнитель	+	+	150,0	75,0	+	154,0	100	+
Общая масса		276,0	500,0	555,0	540,0	400,0	400,0	500,0	500,0
Профиль растворения		12 ч высвобождение	9-10 ч высвобождение	9ч высвобождение	9ч высвобождение	9ч высвобождение	9ч высвобождение	9ч высвобождение	9-12ч высвобождение

¹Гранулы R1, R2, R3, и R4 перечислены в табл. 3.1, или 3.2.

²Лактоза+(2%-10% глицерилмоностеарат): желтый содержит 10% GMS и синий содержит 2% GMS. Исследование растворимости проводили с использованием USP, прибор I при 100 об/мин, в 900 мл очищенной воды при 37°C .

Таблица 12 Профили растворимости композиций в табл. 11

	Время/партия	5 мин	1 ч	3ч	6ч	9ч	12ч
Скорость высвобождения (%)	МВ-4	8	37	62	83	94	99
	МВ-5	12	40	65	83	94	101
	МВ-6	3	30	60	84	92	95
	МВ-7	5	36	67	88	97	100
	МВ-8	6	37	68	91	103	
	МВ-9	3	32	68	94	105	
	МВ-10	4	38	72	95	102	100
	МВ-11	5	32	60	82	93	

ССЫЛКИ:

Clinicaltrials.gov Clinical Trial Identifier NCT02006472, "A Phase 2, to Evaluating the Safety and Efficacy of Pridopidine Versus Placebo for Symptomatic Treatment in Patients With Huntington's Disease."

de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F, Reilmann R, Rosser A, Barker RA, Saft C, 5 Magnet MK, Sword A, Rembratt A, Tedroff J; MermaiHD study investigators, "Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1049-57. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70233-2. Epub 2011 Nov 7.

Huntington Study Group HART Investigators, "A randomized, double-blind, placebo- 10 controlled trial of pridopidine in Huntington's disease," *Mov Disord.* 2013 Sep;28(10):1407-15. doi: 10.1002/mds.25362. Epub 2013 Feb 28.

Hellden A, Panagiotidis G, Johansson P, Waters N, Waters S, Tedroff J, Bertilsson L. "The dopaminergic stabilizer pridopidine is to a major extent N-depropylated by CYP2D6 in humans" *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Sep; 68(9): 1281-6. Epub 2012 Mar 8. 15

Lindskov Krog P, Osterberg O, Gundorf Drewes P, Rembratt A, Schultz A, Timmer W. "Pharmacokinetic and tolerability profile of pridopidine in healthy-volunteer poor and extensive CYP2D6 metabolizers, following single and multiple dosing" *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2013 Mar;38(1):43-51. Epub 2012 Sep 5.

Osterberg, et al. "A single center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to 20 evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple-ascending doses of pridopidine in healthy volunteers" Poster presented at Sixth Annual Huntington Disease Clinical Research Symposium, Nov 2012, Seattle, Washington, USA. Neurotherapeutics

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения, включающая терапевтически эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, регулирующее скорость высвобождения, где вспомогательное вещество, регулирующее скорость высвобождения, представляет собой гидрофильный или гидрофобный полимер, выбранный из группы, состоящей из гидрогенизированного касторового масла, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и комбинации гидрогенизированного касторового масла или гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) с этилцеллюлозой, где общее количество вспомогательного вещества, регулирующего скорость высвобождения, составляет от приблизительно 30 до приблизительно 50 мас.% от массы лекарственной формы, где количество придопидина составляет от 45 до 300 мг.

2. Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения по п.1, где указанная лекарственная форма содержит терапевтически эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли, гидрогенизированное касторовое масло или гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), или комбинацию гидрогенизированного касторового масла или гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) с этилцеллюлозой.

3. Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения по п.1, где указанная лекарственная форма содержит терапевтически эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли, гидрогенизированное касторовое масло, смесь силикатированной микрокристаллической целлюлозы и лактозы, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

4. Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения по п.1, где указанная лекарственная форма содержит терапевтически эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли, гидроксипропилметилцеллюлозу и этилцеллюлозу, смесь силикатированной микрокристаллической целлюлозы и лактозы, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

5. Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения по п.3 или 4, где придопидин составляет от 15 до 60 мас.% от массы лекарственной формы; гидрогенизированное касторовое масло или гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) или комбинация гидрогенизированного касторового масла или гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) с этилцеллюлозой составляют в целом от 30 до 50 мас.% от массы лекарственной формы; смесь из силикатированной микрокристаллической целлюлозы и лактозы, где силикатированная микрокристаллическая целлюлоза составляет $16 \pm 0,8$ мас.% от массы лекарственной формы, а лактоза составляет $17 \pm 0,85$ или $18 \pm 0,9$ мас.% от массы лекарственной формы; коллоидный диоксид кремния составляет от $0,2\% \pm 0,01$ до $4\% \pm 0,2$ мас.% от массы лекарственной формы и стеарат магния составляет от $0,3\% \pm 0,015$ до $4 \pm 0,2$ мас.% от массы лекарственной формы.

6. Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения по п.3, где придопидин представляет собой гидрохлоридную соль придопидина и имеет массу 101,6 мг, гидрогенизированное касторовое масло имеет массу 150,0 мг, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза имеет массу 63,2 мг, лактоза имеет массу 70,0 мг, коллоидный диоксид кремния имеет массу 7,2 мг и стеарат магния имеет массу 8,0 мг, где общая масса композиции составляет $400 \text{ мг} \pm 5\%$.

7. Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения по п.4, где придопидин представляет собой гидрохлоридную соль придопидина и имеет массу 101,6 мг, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) имеет массу 150,0 мг, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза имеет массу 63,2 мг, лактоза имеет массу 70,0 мг, коллоидный диоксид кремния имеет массу 7,2 мг и стеарат магния имеет массу 8,0 мг, где общая масса композиции составляет $400 \text{ мг} \pm 5\%$.

8. Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения по п.4, где придопидин представляет собой соль придопидина гидрохлорида и имеет массу 101,6 мг, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) имеет массу 150,0 мг, этилцеллюлоза имеет массу 6,0-12,0 мг, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза имеет массу 63,2 мг, лактоза имеет массу 70,0 мг, коллоидный диоксид кремния имеет массу 7,2 мг и стеарат магния имеет массу 8,0 мг, где общая масса композиции составляет $406-412 \text{ мг} \pm 5\%$.

9. Твердая пероральная лекарственная форма модифицированного высвобождения по любому из пп.1-8, где фармацевтически приемлемая соль придопидина представляет собой гидрохлоридную соль.

10. Способ лечения субъекта, страдающего от болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, ятрогенного и неятрогенного паркинсонизма, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенных и неятрогенных психозов и галлюцинозов, шизофренических расстройств или шизофреноформных расстройств, расстройств настроения и тревожности, маниакально-депрессивных состояний, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства сна, расстройства аутистического спектра, СДВГ, возрастных когнитивных нарушений, злоупотребления алкоголем и веществами, используемыми как наркотики, болезни Альцгеймера или синдрома Ретта, включающий введение пероральной лекарственной формы модифицированного высвобождения по любому из пп.1-9.

11. Способ лечения субъекта, страдающего от болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, ятрогенного и неятрогенного паркинсонизма, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенных и неятрогенных психозов и галлюцинозов, шизофренических расстройств или шизофреноформных расстройств, расстройств настроения и тревожности, маниакально-депрессивных состояний, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства сна, расстройства аутистического спектра, СДВГ, возрастных когнитивных нарушений, злоупотребления алкоголем и веществами, используемыми как наркотики, болезни Альцгеймера или синдрома Ретта, включающий введение субъекту твердой пероральной лекарственной формы модифицированного высвобождения, содержащей терапевтически эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, регулирующее скорость высвобождения, где вспомогательное вещество, регулирующее скорость высвобождения, представляет собой гидрофильный или гидрофобный полимер, выбранный из группы, состоящей из гидрогенизированного касторового масла, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС) или комбинации гидрогенизированного касторового масла или гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) с этилцеллюлозой, где общее количество вспомогательного вещества, регулирующего скорость высвобождения, составляет от приблизительно 30 до приблизительно 50 мас.% от массы лекарственной формы; где количество придопидина составляет от 45 до 300 мг,

где твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий C_{\max} от приблизительно 244 до приблизительно 1568 нг/мл измеренной в стабильном состоянии твердой пероральной лекарственной формы модифицированного высвобождения.

12. Способ лечения субъекта, страдающего от болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, ятрогенного и неятрогенного паркинсонизма, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенных и неятрогенных психозов и галлюцинозов, шизофренических расстройств или шизофреноформных расстройств, расстройств настроения и тревожности, маниакально-депрессивных состояний, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства сна, расстройства аутистического спектра, СДВГ, возрастных когнитивных нарушений, злоупотребления алкоголем и веществами, используемыми как наркотики,

ки, болезни Альцгеймера или синдрома Ретта, включающий введение субъекту твердой пероральной лекарственной формы модифицированного высвобождения, содержащей терапевтически эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, регулирующее скорость высвобождения, где вспомогательное вещество, регулирующее скорость высвобождения, представляет собой гидрофильный или гидрофобный полимер, выбранный из группы, состоящей из гидрогенизированного касторового масла, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и комбинации гидрогенизированного касторового масла или гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) с этилцеллюлозой, где общее количество вспомогательного вещества, регулирующего скорость высвобождения, составляет от приблизительно 30 до приблизительно 50 мас.% от массы лекарственной формы; где количество придопидина составляет от 45 до 300 мг, где твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} 1400 нг/мл или менее.

13. Способ по п.11, где *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме имеет среднюю C_{max} 1568 нг/мл, измеренную в стабильном состоянии.

14. Способ по любому из пп.11-13, где вспомогательное вещество, регулирующее скорость высвобождения, представляет собой комбинацию из гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) и гидрогенизированного касторового масла.

15. Способ по любому из пп.11-14, где твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднюю C_{max} , которая меньше, чем средняя C_{max} соответственно, полученная в результате введения два раза в сутки твердой пероральной лекарственной формы немедленного высвобождения, которая содержит:

а) половину количества придопидина твердой пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением или его фармацевтически приемлемой соли или

б) от 10 до 49% количества придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и твердая пероральная лекарственная форма обеспечивает *in vivo* профиль концентрации придопидина в плазме, имеющий среднее значение AUC_{tau} , которое составляет от 50 до 95% от среднего значения AUC_{tau} , полученное в результате введения два раза в сутки (b.i.d.) твердой пероральной лекарственной формы немедленного высвобождения, которая содержит половину количества придопидина твердой пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ по любому из пп.11-15, где введение два раза в сутки твердой пероральной лекарственной формы немедленного высвобождения имеет временной интервал между дозами 5-10 ч, 6-8 ч, 6,5 ч или 7 ч.

17. Способ по любому из пп.11-16, где среднее время, требуемое для достижения максимальной концентрации лекарственного средства в плазме, сыворотке или крови, после введения лекарственного средства составляет более чем 2 ч.

18. Способ по любому из пп.11-17, где фармацевтически приемлемой солью придопидина является соль гидрохлорида.

19. Способ по любому из пп.11-18, где придопидин или его фармацевтически приемлемая соль составляет от приблизительно 15 до приблизительно 60% по массе лекарственной формы.

20. Способ по любому из пп.11-19, где лекарственная форма дополнительно включает этилцеллюлозу и где общее количество этилцеллюлозы составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% общей массы лекарственной формы, от приблизительно 0,5 до приблизительно 7,2% общей массы лекарственной формы, от приблизительно 1,0 до приблизительно 5% общей массы лекарственной формы, от приблизительно 1,0 до приблизительно 3,0% общей массы лекарственной формы, от приблизительно 1,5 до приблизительно 3,0% общей массы лекарственной формы, от приблизительно 1,5 до приблизительно 2,4% общей массы лекарственной формы, приблизительно 1,5 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или приблизительно 2,4 или 2,9 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

21. Способ по любому из пп.11-20, где массовое соотношение придопидина или его фармацевтически приемлемой соли к вспомогательному веществу, регулирующему скорость высвобождения, составляет от приблизительно 0,2:1 до приблизительно 1:1, предпочтительно от приблизительно 0,3:1 до приблизительно 0,8:1, предпочтительно от приблизительно 0,5:1 до приблизительно 0,7:1.

22. Способ по любому из пп.11-21, где лекарственная форма дополнительно включает мукоадгезив, выбранный из группы, состоящей из водорастворимых или водонерастворимых гидрофильных полимеров, полимеров, которые имеют разбухающие сети, гидрогелей и полимеров с группами, которые могут сшиваться с другими полимерами или со слизистой оболочкой, является предпочтительно мукоадгезивом и, где придопидин или его фармацевтически приемлемая соль составляет от приблизительно 15 до приблизительно 60%, от приблизительно 25 до приблизительно 50% или приблизительно 25% по массе лекарственной формы.

23. Способ по любому из пп.11-22, где лекарственная форма дополнительно включает один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из вяжущего вещества, наполнителя, пластификатора, глйданта, смазывающего вещества и их

смесей.

24. Способ по п.23, где вяжущее вещество выбирают из группы, состоящей из крахмала, пептизированного крахмала, полиэтиленоксида, полимеров целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта и их смесей, и наполнитель выбирают из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, шариков сахара, лактозы, сорбита, декстрозы, сахарозы, маннита, двухосновного или трехосновного фосфата кальция, сульфата кальция, крахмала, реталака и их смесей.

25. Способ по п.24, где наполнителем является (i) лактоза или (ii) микрокристаллическая целлюлоза и ею является силикатированная микрокристаллическая целлюлоза или (iii) их смесь.

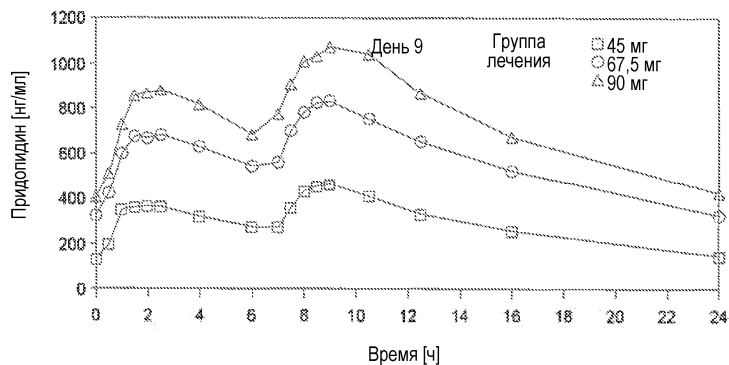
26. Способ по любому из пп.22-25, где наполнитель составляет от 5 до приблизительно 64 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 10 до приблизительно 50 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 15 до приблизительно 45 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 20 до 40 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, приблизительно 34 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, приблизительно 16 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, приблизительно 17 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или приблизительно 18 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или

где наполнителем является смесь силикатированной микрокристаллической целлюлозы и лактозы, и силикатированная микрокристаллическая целлюлоза составляет приблизительно 16 мас.% твердой пероральной лекарственной формы и лактоза составляет приблизительно 17 или приблизительно 18 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

27. Способ по любому из пп.24-26, где пластификатор выбирают из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, триэтилцитрата, трибутилцитрата, глицерина, дибутилсебаката, триацетина, диэтилфталата и их смесей, где глидант выбирают из группы, состоящей из крахмала, пептизированного крахмала, диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей, и глидант составляет от 0,2 до приблизительно 4 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 0,4 до приблизительно 3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или от 0,43 до приблизительно 2,0 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, где глидант составляет от 1,7 до приблизительно 4 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до приблизительно 3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до приблизительно 2,0 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до 1,8 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, приблизительно 1,7 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или приблизительно 1,8 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

28. Способ по любому из пп.24-27, где смазывающее вещество выбирают из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка, талька, глицерилбегената, глицерилмоностеарата и их смесей, и смазывающее вещество составляет от 0,3 до приблизительно 4 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 0,5 до приблизительно 3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или от 1,1 до приблизительно 2,0 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до приблизительно 4 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до приблизительно 3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,7 до приблизительно 2,3 мас.% твердой пероральной лекарственной формы, от 1,8 до приблизительно 2,2 мас.% твердой пероральной лекарственной формы или приблизительно 2 мас.% твердой пероральной лекарственной формы.

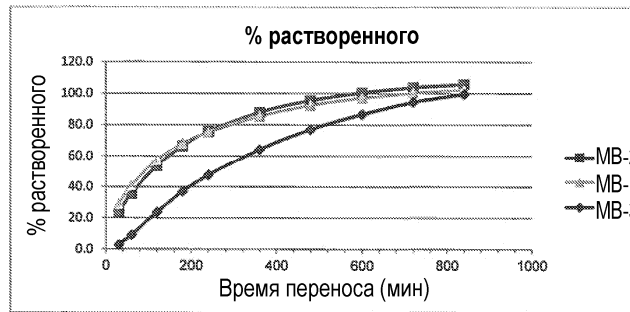
29. Способ по любому из пп.11-28, где фармацевтически приемлемой солью придопидина является соль гидрохлорида.



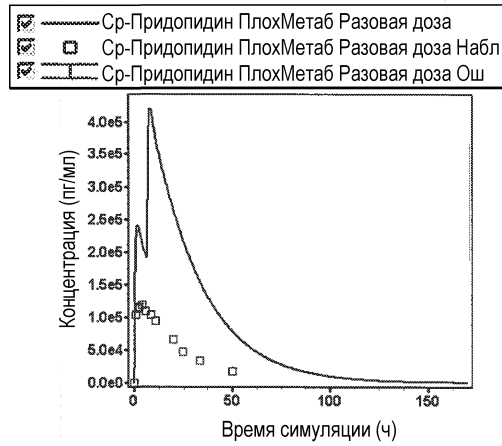
Фиг. 1



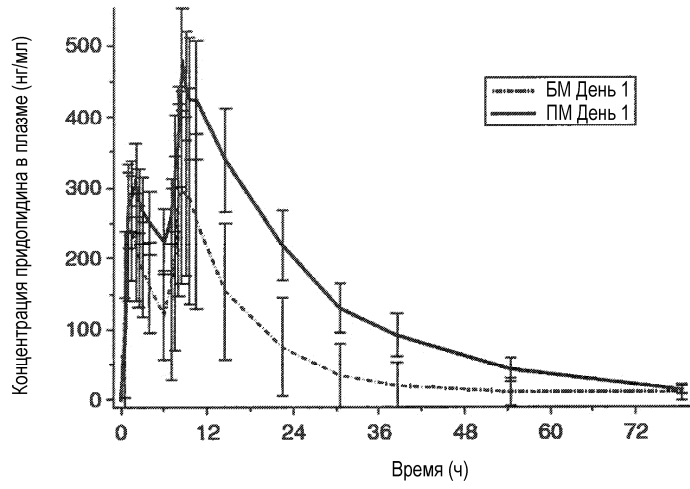
Фиг. 2



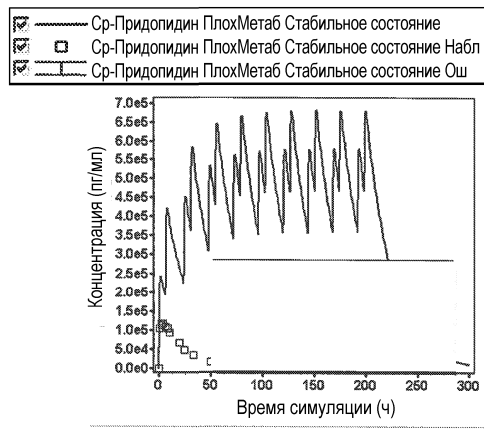
Фиг. 3



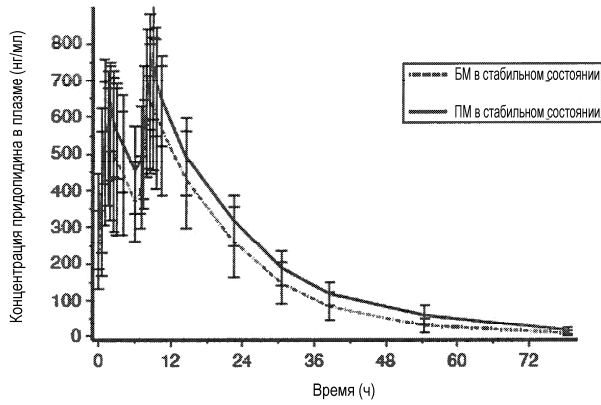
Фиг. 4а



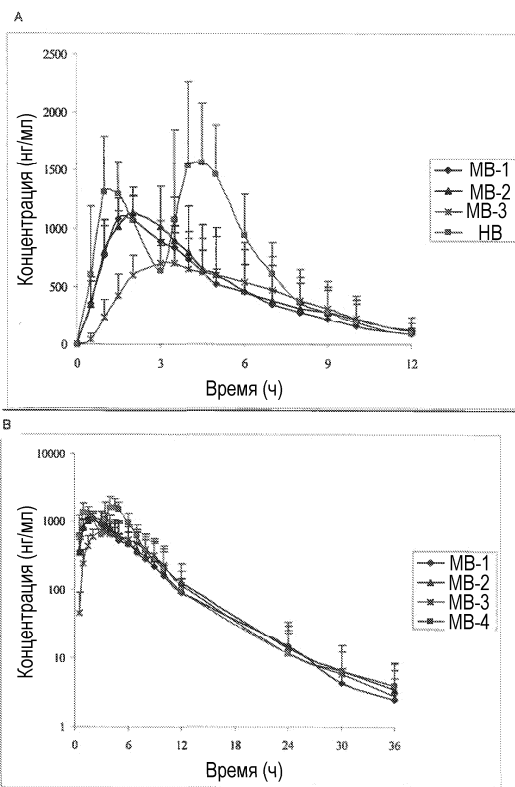
Фиг. 4b



Фиг. 5a



Фиг. 5b



Фиг. 6

