

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202193239 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.04.25(51) Int. Cl. A61K 31/40 (2006.01)  
A61K 31/4178 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2020.06.04

## (54) СОСТАВЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

(31) 62/856,952; 62/872,623; 62/944,023

(72) Изобретатель:

(32) 2019.06.04; 2019.07.10; 2019.12.05

Асада Такуми (JP), Галлуппи

(33) US

Джеральд Р., Хопкинс Сет Кэбот (US),

(86) PCT/US2020/036118

Маруяма Мегуми (JP), Тоонгсуван

(87) WO 2020/247627 2020.12.10

Сирипорн (US), Цусима Юки (JP)

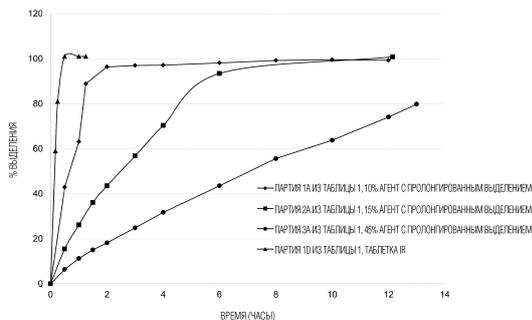
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

СУНОВИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены композиции с модифицированным высвобождением в твердой пероральной дозированной форме, содержащие амисульприд в форме неравной смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-амисульприда больше, чем количество (S)-амисульприда, содержащие его лекарственные средства, используемые для лечения разных заболеваний и расстройств, и способы их использования для лечения разных заболеваний и расстройств, включая, но не ограничиваясь ими, схемы дозирования. Кроме того, представлены составы, в которых используются полиморфы энантиомерного амисульприда.



A1

202193239

202193239

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572127EA/019

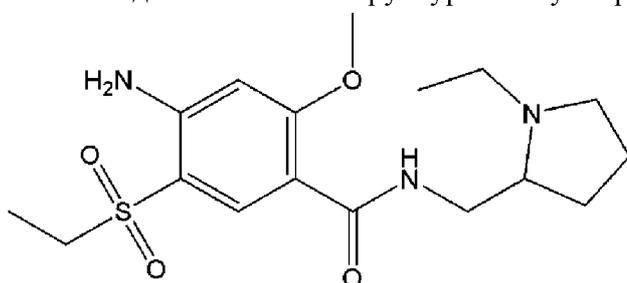
### СОСТАВЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее описание относится к фармацевтическим композициям с модифицированным высвобождением не рацемического амисульприда, а также к способам и их применению.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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



Существует потребность в улучшении лечения психиатрических расстройств и расстройств настроения, включая шизофрению, депрессию, биполярное расстройство и, в частности, депрессию, связанную с биполярным расстройством. Например, психиатры указывают, что около 25% пациентов со всеми биполярными расстройствами рефрактерны во время маниакального эпизода, а около 70% рефрактерны во время депрессивного эпизода. Таким образом, существует потребность в лекарственных средствах, снимающих депрессивные симптомы у пациентов с биполярным расстройством.

Антагонисты дофаминовых рецепторов представляют собой один класс лекарственных средств, используемых для лечения психиатрических расстройств, однако эффективные уровни занятости D<sub>2</sub> также связаны с вредными побочными эффектами. Следовательно, также существует потребность в лекарственных средствах для центральной нервной системы (ЦНС) и, в частности, в психиатрических лекарственных средствах для лечения депрессии и заболеваний и расстройств с депрессивным компонентом, которые обеспечивают терапевтический эффект без или с уменьшением побочных эффектов и, в частности, побочных эффектов, связанных с занятостью дофаминовым рецептором D<sub>2</sub>.

Рацемический амисульприд продается под торговой маркой Solian® в виде 400 мг таблеток и в виде раствора для лечения острых и хронических шизофренических расстройств, при которых заметны положительные симптомы (такие как бред, галлюцинации, нарушения мышления) и/или отрицательные симптомы (например, притупление аффекта, эмоциональная и социальная изоляция), включая пациентов с

преобладающими негативными симптомами, с рекомендуемой общей суточной дозой 400-800 мг. Однако побочные эффекты, связанные с движением, включая тремор, ригидность, гипокинезию, гиперсаливацию, акатизию, дискинезию, указаны как «очень распространенные» на этикетке для рацемического амисульприда в диапазоне дозирования 400-800 мг/день. Такие экстрапирамидальные симптомы обычно связаны с антипсихотическими лекарственными средствами, использующими блокаду дофаминовых рецепторов. Обычно экстрапирамидальные симптомы наблюдаются при высокой занятости дофаминовых рецепторов, например, при занятости около 70-75%.

Другие нежелательные явления и побочные эффекты, связанные с амисульпридом, включают удлинение интервала QT и увеличение пролактина, что может привести к галакторее, аменорее, гинекомастии, боли в груди, эректильной дисфункции. Интервал QT представляет собой продолжительность деполяризации желудочков и последующей реполяризации. Удлинение интервала QT создает электрофизиологическую среду, которая способствует развитию желудочковых аритмий, наиболее клинически значимой из которых является Torsades de Pointes (TdP), который может привести к фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти. Пациенты, принимающие одновременно один или несколько препаратов, удлиняющих интервал QT, имеют повышенный риск TdP. Следовательно, существует потребность в более совершенных психиатрических лекарственных средствах и составах с уменьшенными побочными эффектами, такими как удлинение интервала QT.

Таким образом, существует потребность в композиции амисульприда, которая имеет меньшее количество побочных эффектов и более высокий профиль безопасности. Также существует потребность в композиции амисульприда, которая может эффективно лечить биполярные симптомы, сопровождающиеся депрессией, более эффективно, чем существующие композиции.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Эти и другие цели используют неожиданное открытие изобретателями составов с модифицированным высвобождением не рацемических композиций амисульприда, которые обеспечивают терапевтический эффект, который по существу такой же, как у состава с немедленным высвобождением той же дозировки амисульприда, но с пониженными побочными эффектами. Авторы настоящего изобретения обнаружили фармацевтические составы амисульприда с модифицированным высвобождением, которые могут обеспечивать по существу такую же эффективность, что и сравнимые составы с немедленным высвобождением, как при более низких максимальных концентрациях в плазме крови ( $C_{max}$ ), так и при общей концентрации в плазме крови (AUC). Таким образом, в разных аспектах и вариантах осуществления представлены фармацевтические составы амисульприда с модифицированным высвобождением, по существу, с такой же эффективностью, как и сопоставимые составы с немедленным высвобождением, но со сниженными нежелательными явлениями и побочными эффектами.

Кроме того, изобретателями было обнаружено, что поведение амисульприда, наблюдаемое в их исследованиях, не может быть объяснено и неочевидно для традиционных моделей. Исследования показали, что амисульприд проявляет: (1) время-гистерезис: клиренс из плазмы быстрый по сравнению с вымыванием занятости мозга, (2) доза-ответ: занятость увеличивается с дозой, и связывание рецептора не насыщается, и (3) недостаток накопления: занятость мозга существенно не накапливается до устойчивого состояния. Изобретатели разработали новую модель распределения, которая точно отражает три ключевых наблюдения, приведенных выше: время-гистерезис, доза-ответ и отсутствие накопления; и то, как при уменьшении в плазме крови под воздействием составов с модифицированным высвобождением (MR) в разных вариантах осуществления настоящего изобретения можно по-прежнему достигнуть занятости мозга рецептором D<sub>2</sub>, эквивалентной тем, которые наблюдаются для составов с немедленным высвобождением (IR).

В разных аспектах и вариантах осуществления представлены составы амисульприда с модифицированным высвобождением, которые могут обеспечивать занятость дофаминовыми рецепторами D<sub>2</sub> (в качестве меры эффективности антипсихотического лекарственного средства, например, при лечении мании, депрессии, биполярных расстройств, шизофрении и т. д.), которая составляет, по меньшей мере, 85% занятости дофаминовыми рецепторами D<sub>2</sub>, достигаемой для композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, но с C<sub>max</sub> в плазме крови амисульприда, которая составляет менее примерно 80% от C<sub>max</sub> и AUC от 0 до 24 часов после введения (AUC<sub>0-24</sub>) амисульприда, которая составляет менее примерно 80% от AUC<sub>0-24</sub>, достигаемой с помощью композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда. В разных аспектах и вариантах осуществления представлены составы амисульприда с модифицированным высвобождением со сниженным удлинением QT, вызванным лекарственным средством, по сравнению с составами с немедленным высвобождением, имеющими такое же общее количество амисульприда.

Используемые здесь термины «AUC», «C<sub>max</sub>», «C<sub>min</sub>», «T<sub>max</sub>» и «удлинение интервала QT», если не указано иное, при использовании в описаниях в данном документе включают среднее, среднее и геометрическое среднее значения для популяции. Для краткости описания, фразы, такие как «средние, средние и/или геометрические средние значения» не были включены, поскольку следует понимать, что описания в настоящем документе обычно применимы, с соответствующими изменениями.

В разных аспектах и вариантах осуществления представлены композиции с модифицированным высвобождением не рацемических композиций амисульприда, которые обеспечивают терапевтический эффект при более низких уровнях амисульприда в плазме крови (как C<sub>max</sub>, так и AUC), чем композиции с немедленным высвобождением, по существу, с таким же антагонизмом к дофаминовому рецептору D<sub>2</sub> и антагонизмом к серотониновому рецептору 5-HT<sub>7</sub>. В разных аспектах и вариантах осуществления,

представлены композиции с модифицированным высвобождением не рацемических композиций амисульприда с уменьшенным удлинением QT, вызванным лекарственным средством, по сравнению с композициями с немедленным высвобождением, по существу, с таким же антагонизмом к дофаминовому рецептору D<sub>2</sub> и антагонизмом к серотониновому рецептору 5-HT<sub>7</sub>.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что присутствие энантиомеров амисульприда в плазме крови субъекта короче, чем занятость мозга дофаминовым рецептором D<sub>2</sub>. Авторы настоящего изобретения также обнаружили фармацевтические составы амисульприда с модифицированным высвобождением, которые могут обеспечивать такую же степень занятости мозга дофаминовым рецептором D<sub>2</sub>, но при более низких концентрациях амисульприда в плазме крови (например, C<sub>max</sub>, AUC, и C<sub>max</sub> и AUC), чем составы с немедленным высвобождением, с сопоставимой занятостью мозга дофаминовым рецептором D<sub>2</sub>.

Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили фармацевтические составы амисульприда с модифицированным высвобождением, которые улучшают терапевтический индекс амисульприда. Например, в разных аспектах и вариантах осуществления изобретения, авторы настоящего изобретения обнаружили фармацевтические составы амисульприда с модифицированным высвобождением, которые обеспечивают по существу аналогичную фармакодинамику (например, эффективность), что и составы с немедленным высвобождением, но с улучшенной фармакокинетикой (например, более низкой C<sub>max</sub>) и/или уменьшенными побочными эффектами (например, уменьшенным удлинением QT).

Ранее было обнаружено, что изомеры амисульприда R и S обладают разными свойствами. R-изомер является селективным антагонистом серотонина. Напротив, S-изомер является высокоселективным антагонистом D<sub>2</sub> дофамина. Авторы настоящего изобретения представляют составы с модифицированным высвобождением, в которых используются композиции амисульприда, адаптированные для обеспечения специфических антагонистических эффектов против дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub> и рецепторов 5-HT<sub>7</sub> независимо друг от друга. В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции амисульприда, используемые в составах с модифицированным высвобождением, ранее были показаны в составах с немедленным высвобождением, чтобы обеспечить способность регулировать активность антагонизма D<sub>2</sub> дофаминовых и 5-HT<sub>7</sub> рецепторов и снижать побочные эффекты, связанные с рацемическим амисульпридом при сопоставимых общих количествах дозирования. Составы с модифицированным высвобождением еще больше снижают побочные эффекты, связанные с рацемическим амисульпридом при сопоставимых общих количествах дозирования. Коротко, авторы настоящего изобретения обнаружили составы с модифицированным высвобождением этих не рацемических композиций амисульприда, которые обеспечивают по существу те же преимущества при лечении биполярных симптомов и депрессии, что и сопоставимые составы с немедленным высвобождением не

рацемических композиций амисульприда, но со сниженными побочными эффектами в разных вариантах осуществления.

В разных аспектах и вариантах осуществления, не рацемические композиции амисульприда, используемые в составах с модифицированным высвобождением, обеспечивают способность регулировать высвобождение активных фармацевтических ингредиентов (т.е. энантиомеров амисульприда), так что активность антагонизма  $D_2$  дофаминовых и 5-HT<sub>7</sub> рецепторов (ассоциированные, соответственно, с S-амисульпридом и R-амисульпридом) могут быть достигнута при более низких уровнях концентрации в крови, чем для сопоставимых составов с немедленным высвобождением с сопоставимыми общими количествами дозирования. Таким образом, в разных аспектах и вариантах осуществления, составы с модифицированным высвобождением уменьшают побочные эффекты, связанные со сравнимыми составами с немедленным высвобождением сравнимых не рацемических композиций амисульприда, и еще больше снижают побочные эффекты, связанные с рацемическим амисульпридом при сопоставимых общих количествах дозирования. Побочные эффекты, связанные с рацемическим амисульпридом, включают, помимо прочего, экстрапирамидальные симптомы (EPS), акатизию, седативный эффект, метаболические параметры, такие как увеличение веса, уровень глюкозы и липидов, события, связанные с пролактином, сексуальную дисфункцию и маниакальную депрессию. Побочные эффекты, связанные с обоими энантиомерами амисульприда, включают, помимо прочего, удлинение интервала QT. В разных аспектах и вариантах осуществления, степень снижения определяется уменьшением  $St_{max}$ .

В разных аспектах и вариантах осуществления представлены разные составы с модифицированным высвобождением, способы и лекарственные средства, содержащие и/или использующие амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или его фармацевтически приемлемые соли, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, которые могут обеспечивать обнаруженную антидепрессивную активность (R)-(+)-амисульприда при сохранении активности стабилизации настроения (S)-(-)-амисульприда и уменьшении нежелательных побочных эффектов, связанных с составами амисульприда с немедленным высвобождением. В разных аспектах и вариантах осуществления, составы с модифицированным высвобождением уменьшают нежелательные побочные эффекты, связанные с более высокими уровнями блокады дофаминового рецептора  $D_2$ , связанной с (S)-(-)-амисульпридом. В разных аспектах и вариантах осуществления, составы с модифицированным высвобождением уменьшают нежелательный побочный эффект амисульприда, связанный с удлинением интервала QT, вызванным лекарственным средством.

Изобретателями было обнаружено, что составы с модифицированным высвобождением комбинации фиксированных доз энантиомеров амисульприда, определяемые в разных вариантах осуществления ролью занятости 5-HT<sub>7</sub> относительно

занятости D<sub>2</sub>, демонстрируют клиническую пользу, позволяя врачам лечить субъектов с доминирующей фармакодинамикой 5-HT<sub>7</sub> при сохранении дозозависимой базовой активности дофамина D<sub>2</sub> для комбинированной и, в разных вариантах осуществления, улучшенной клинической пользы при депрессивных расстройствах при одновременном снижении одного или нескольких побочных эффектов, связанных с сопоставимыми составами с немедленным высвобождением.

В разных аспектах и вариантах осуществления, представлены фармацевтические композиции с модифицированным высвобождением в твердой пероральной дозированной форме, содержащие амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемые соли, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей. Один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей могут включать агент пролонгированного высвобождения.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят пациенту, это приводит к максимальному удлинению интервала QT менее примерно 0,45 миллисекунды (мс), менее примерно 0,30 миллисекунды (мс), менее примерно 0,20 миллисекунды (мс), менее примерно 0,10 миллисекунды (мс), менее 0,05 миллисекунды (мс) или менее 0,02 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда в течение 12 часов после введения.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, это приводит к максимальному удлинению интервала QT в течение 12 часов после введения, которое на, по меньшей мере, примерно 75%, примерно 65%, примерно 60%, примерно 55% или примерно 50% меньше, чем у композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, это приводит к максимальному удлинению интервала QT в течение 12 часов после введения, которое на, по меньшей мере, примерно 75%, примерно 65%, примерно 60%, примерно 55% или примерно 50% меньше, чем у композиции с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, как и в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением, содержащую примерно 200 мг общего амисульприда, вводят популяции субъектов, это приводит к максимальному удлинению интервала QT в течение 12 часов после введения, которое составляет менее примерно 10 миллисекунд (мс), примерно 9 мс, примерно 8 мс, примерно 7 мс, примерно 6 мс или примерно 5 мс относительно базовой линии.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую

композицию с модифицированным высвобождением, содержащую примерно 200 мг общего амисульприда, вводят популяции субъектов, это приводит к удлинению интервала QT при среднем геометрическом  $St_{ax}$ , которое составляет менее примерно 10 миллисекунд (мс), примерно 9 мс, примерно 8 мс, примерно 7 мс, примерно 6 мс или примерно 5 мс относительно базовой линии.

В разных аспектах и вариантах осуществления, твердая пероральная дозированная форма при тестировании растворения с использованием теста растворения с имитацией желудочно-кишечного тракта *in vitro* высвобождает (a) менее примерно 30% амисульприда примерно через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% смеси амисульприда примерно через 6 часов; (b) менее примерно 30% амисульприда примерно через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда после примерно 6 часов; (c) менее примерно 20% амисульприда примерно через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 50% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда после примерно 6 часов; (d) более примерно 30% и менее примерно 50% амисульприда примерно через 6 часов; (e) не более чем примерно 30% амисульприда примерно через 1 час, высвобождает от примерно 30% до примерно 75% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 12 часов; или (f) более чем примерно 75% амисульприда примерно через 6 часов.

В разных аспектах и вариантах осуществления, твердая пероральная дозированная форма при тестировании растворения с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, описанного в Таблице 5, в лопастном аппарате, описанном в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 в Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711>Dissolution, высвобождает (a) менее примерно 30% амисульприда примерно через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% смеси амисульприда примерно через 6 часов; (b) менее примерно 30% амисульприда примерно через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда после примерно 6 часов; (c) менее примерно 20% амисульприда примерно через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 50% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через примерно 6 часов; (d) более примерно 30% и менее примерно 50% амисульприда примерно через 6 часов; (e) не более чем примерно 30% амисульприда примерно через 1 час, высвобождает от примерно 30% до примерно 75% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 12 часов; или (f) более чем примерно 75% амисульприда

примерно через 6 часов.

Используемый здесь термин «двухстадийный тест на растворение с имитацией желудочно-кишечного тракта *in vitro*» относится к тесту *in vitro*, созданному для моделирования условий pH раствора желудка (стадия 1) и тонкого кишечника (стадия 2) человека в состоянии голодания. pH первой стадии составляет от примерно 1,2 до 3,5, а pH второй стадии составляет от примерно 6 до примерно 7,4. Тестируемый образец (например, таблетка, капсула) помещают в жидкую среду первой стадии примерно на час (для имитации времени пребывания в желудке) до того, как среда будет скорректирована до среды второй стадии (для имитации перехода к среде с более высоким pH тонкого кишечника). Среду растворения перемешивают во время испытания лопастным аппаратом, по существу, в соответствии либо с тем, что описано в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711>Dissolution, либо с тем, что описано для лопастного способа в Japanese Pharmacopeia (JP) General test<6.10>, в соответствии с Ph.Eur. <2.9.3>и USP <711>. Лопастной аппарат работает в диапазоне от примерно 50 до примерно 75 об/мин на обеих стадиях; и температура среды растворения на обеих стадиях поддерживается на уровне примерно 37°C.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она эффективна для минимизации колебаний между  $C_{min}$  и  $C_{max}$  амисульприда. В разных аспектах и вариантах осуществления, фармацевтические композиции с модифицированным высвобождением эффективны для минимизации разницы между  $C_{min}$  и  $C_{max}$  амисульприда по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, где значение  $C_{min}$  составляет примерно 9 часов после введения.

В разных аспектах и вариантах осуществления, фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением при введении в популяцию субъектов эффективна для обеспечения среднего для популяции отношения  $C_{max}/C_{min}$  амисульприда, которое составляет менее примерно 2, менее примерно 1,9 или менее примерно 1,8, при этом значение  $C_{min}$  составляет примерно 9 часов после введения.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов (i) площадь под кривой (AUC) концентрации в плазме крови в зависимости от времени действия амисульприда от введения до  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) менее примерно 17%, менее примерно 16%, менее примерно 15%, менее примерно 14%, менее примерно 13% или менее примерно 12% площади под кривой от введения до бесконечности ( $AUC_{0-INF}$ ); и (ii)  $T_{max}$  амисульприда составляет от примерно 4 до примерно 6 часов после введения.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов (i)

площадь под кривой (AUC) концентрации в плазме крови в зависимости от времени действия амисульприда от введения до  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) менее примерно 19%, менее примерно 18%, менее примерно 17%, менее примерно 16%, менее примерно 15%, менее примерно 14%, менее примерно 13% или менее примерно 12% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); и (ii)  $T_{max}$  амисульприда составляет от примерно 4 до примерно 6 часов после введения.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает профиль концентрации в плазме, по существу, такой же, как профиль партии 4Z на ФИГ. 22В, партии 4Z на ФИГ. 22F, партии 3Z на ФИГ. 22С, партии 3Z на ФИГ. 22Н, партии 3Z на ФИГ. 22J, партии 3Z с испытуемыми в сытом состоянии на ФИГ. 22I, партии 3Z с испытуемыми в сытом состоянии на ФИГ. 22D партии 5Z на ФИГ. 22G или партии 6Z на ФИГ. 22K.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 75%, менее примерно 65%, менее примерно 60%, менее чем примерно 55% или менее примерно 50% от  $C_{max}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением. В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 45%, менее примерно 40%, менее примерно 35% или менее примерно 30% от  $C_{max}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением. В разных вариантах осуществления композиция с немедленным высвобождением имеет такое же общее суточное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 75%, менее примерно 65%, менее примерно 60%, менее чем примерно 55% или менее примерно 50% от  $C_{max}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением. В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 45%, менее

примерно 40%, менее примерно 35% или менее примерно 30% от  $C_{max}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением. В разных вариантах осуществления композиция с немедленным высвобождением имеет такое же общее суточное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 75%, менее примерно 65%, менее примерно 55% или менее примерно 50% от  $C_{max}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, и при введении популяции субъектов обеспечивает AUC от 0 до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ) после введения амисульприда, которая составляет, по меньшей мере, примерно 60%, по меньшей мере, примерно 70% или, по меньшей мере, примерно 75% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой с помощью композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 75%, менее примерно 65%, менее примерно 55% или менее примерно 50%  $C_{max}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25 и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, и при введении популяции субъектов обеспечивает AUC от 0 до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ) после введения амисульприда, которая составляет, по меньшей мере, примерно 60%, по меньшей мере, примерно 70% или, по меньшей мере, примерно 75% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, как и в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает AUC от 0 до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ) после введения амисульприда, которая составляет: (a) по меньшей мере, примерно 40% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой с помощью композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; (b) по меньшей мере, примерно 50% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой с помощью композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее

количество суточное количество амисульприда в виде фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением (с) по меньшей мере, примерно 60% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой с помощью композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением, (d) по меньшей мере, примерно 70% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, (e) по меньшей мере, примерно 75% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой с помощью композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, и/или (f) по меньшей мере, примерно 80% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой с помощью композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда фармацевтическую композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает  $AUC$  от 0 до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ) после введения амисульприда, которая составляет: (a) по меньшей мере, примерно 40% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; (b) по меньшей мере, примерно 50% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой с помощью композиция с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, (c) по меньшей мере, примерно 60% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее количество суточное количество амисульприда, что и в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением, (d) по крайней мере, примерно 70% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее количество амисульприда, что и в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением, (e) по крайней мере, примерно 75% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением, и/или (f) по меньшей мере, примерно 80% от  $AUC_{0-48}$ , достигаемой композицией с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25, и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда.

В разных аспектах и вариантах осуществления, фармацевтические композиции с модифицированным высвобождением и способы лечения относятся к популяции субъектов и обеспечению определенных эффектов для нее, и/или параметрам, которые относятся к популяции субъектов (например, к средним для популяции субъектов).

Следует понимать, что, когда такая ссылка делается на популяцию субъектов или в популяции субъектов, эффект определяется из общего эффекта в данной популяции, например, из среднего значения измеряемого параметра в данной популяции, геометрического среднего значения измеряемого параметра в данной популяции, и т. д. Не требуется, чтобы какой-либо один субъект проявлял указанный эффект, а также не требуется, чтобы каждый субъект проявлял указанный эффект; скорее это величина эффекта (например, интервал QT,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $T_{max}$ , AUC, занятость  $D_2$  и т. д.) для популяции. Как описано в данном документе, значение эффекта при использовании в описаниях в данном документе включает среднее, среднее и среднее геометрическое значение для популяции. Для краткости описания, фразы, такие как «средние, средние и/или геометрические средние значения» не были включены, поскольку следует понимать, что описания в данном документе обычно применимы, с соответствующими изменениями.

В разных аспектах и вариантах осуществления, действие фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением и способов лечения с их использованием сравнивают с составом с немедленным высвобождением и/или сравнимым составом с немедленным высвобождением, имеющим такое же общее суточное количество амисульприда. Следует понимать, что такими сравнимыми составами с немедленным высвобождением являются такие, которые по существу аналогичны по составу соответствующим составам с модифицированным высвобождением, за исключением случаев, когда агент с пролонгированным высвобождением в составе с модифицированным высвобождением был заменен по существу тем же наполнителем, который используется в составе с модифицированным высвобождением, с пониманием того, что допустимы незначительные изменения в эксципиентах, таких как, например, смазывающие агенты, глиданты и связующие агенты, необходимые для образования дозированной формы. Например, в разных вариантах осуществления, составы с модифицированным высвобождением сравнивают с составом с немедленным высвобождением, по существу, аналогичным составу Партии 1D, и сравнимым составом с немедленным высвобождением является состав Партии 1D; и в разных вариантах осуществления, составы с модифицированным высвобождением сравнивают с составом с немедленным высвобождением, по существу, аналогичным составу Партии 1Z, и сравнимым составом с немедленным высвобождением является состав Партии 1Z.

Эти и другие объекты, признаки и преимущества изобретений станут очевидными из следующего подробного описания разных аспектов и вариантов осуществления изобретений, взятых вместе с прилагаемыми таблицами и чертежами.

Все цитируемые в данном документе опубликованные документы полностью включены в данный документ посредством ссылки.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На ФИГ. 1A-1D представлены разные профили растворения *in vitro* для разных фармацевтических матричных таблетированных составов с модифицированным

высвобождением 85:15 (R:S-амисульприд); где на ФИГ. 1А представлены данные для составов таблицы 1; на ФИГ. 1В представлены данные для составов таблицы 2; на ФИГ. 1С представлены данные для составов таблицы 3А; на ФИГ. 1D представлены данные для составов таблиц 24А и 24В, и на ФИГ. 1Е представлены данные для составов таблицы 3С.

На ФИГ. 2А-2С представлены изображения частиц из Таблицы 11, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM); где на ФИГ. 2А представлено 50х изображение ИК-частиц, на ФИГ. 2В представлено 50х изображение партии SC30, и на ФИГ. 2С представлено 50х изображение партии SC60.

На ФИГ. 3А представлены разные профили растворения *in vitro* для состава с немедленным высвобождением (IR) и разных составов фармацевтических капсул с множеством частиц (MUPS) с модифицированным высвобождением из таблицы 10.

На ФИГ. 3В представлены разные профили растворения *in vitro* для состава с немедленным высвобождением (IR) и разных составов фармацевтических капсул с множеством частиц (MUPS) с модифицированным высвобождением из таблицы 11.

На ФИГ. 4А представлены разные профили растворения *in vitro* для разных составов фармацевтических капсул с множеством частиц (MUPS) с модифицированным высвобождением 85:15 (R:S-амисульприд) из таблицы 16А.

На ФИГ. 4В представлены разные профили растворения *in vitro* для разных составов фармацевтических капсул с множеством частиц (MUPS) с модифицированным высвобождением 85:15 (R:S-амисульприд) из таблицы 16В.

На ФИГ. 5А-5С представлены разные аналитические данные *in vitro* по ингибированию активности связывания радиолиганда рацемическим амисульпридом, (R)-амисульпридом и (S)-амисульпридом, а также разными смесями (R)-амисульприда и (S)-амисульприда; где на ФИГ. 5А представлены данные по % ингибирования связывания дофаминового рецептора D<sub>2</sub>; на ФИГ. 5В представлены данные по % ингибирования связывания серотонинового рецептора 5-HT<sub>7</sub>; и на ФИГ. 5С представлены данные об относительной аффинности к рецепторам (5-HT<sub>7</sub>:D<sub>2</sub>) для разных смесей (R)-амисульприда и (S)-амисульприда.

На ФИГ. 6 представлены аналитические данные об *in vivo* эффектах (R)-амисульприда в тесте принудительного плавания на крысах по сравнению с носителем и имипрамином.

На ФИГ. 7А и 7В представлены аналитические данные о *in vivo* эффектах (R)-амисульприда на уменьшение времени стадии быстрого сна у крыс; на ФИГ. 7А представлены данные сравнения носителя с 10 мг/кг и 100 мг/кг (R)-амисульприда, и на ФИГ. 7В представлены данные сравнения носителя с 10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг (R)-амисульприда.

На ФИГ. 7С, 7D и 7Е представлены аналитические данные об *in vivo* эффектах соотношения 85:15 (R:S-амисульприд) и рацемического амисульприда (50:50 R:S-амисульприд) на уменьшение времени стадии быстрого сна у крыс. На ФИГ. 7С представлены данные сравнения носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг при соотношении 85:15

(R:S-амисульприд) и рацемического амисульприда во время стадии быстрого сна (мин). На ФИГ. 7D представлены данные сравнения носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг при соотношении 85:15 (R:S-амисульприд) и рацемического амисульприда во время стадии медленного сна (мин). На ФИГ. 7E представлены данные сравнения носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг при соотношении 85:15 (R:S-амисульприд) и рацемического амисульприда во время пробуждения (мин).

На ФИГ. 8 представлены аналитические данные клинических исследований на людях эффектов связывания (S)-амисульприда с дофаминовыми рецепторами  $D_2$  в головном мозге людей-добровольцев с использованием изображений ПЭТ.

На ФИГ. 9 представлены аналитические данные клинических исследований на людях эффектов (R)-амисульприда на уменьшение быстрого сна у добровольцев, использующих PSG для регистрации стадий сна.

На ФИГ. 10A, 10B и 10C представлены аналитические данные о влиянии смесей амисульприда; где на ФИГ. 10A представлены данные клинических исследований на людях по связыванию с дофаминовыми рецепторами  $D_2$  в соотношении 85:15 по массе (% масс./масс.) (R)-амисульприда к (S)-амисульприду. на ФИГ. 10B показаны данные по рацемату (соотношение 50:50 по массе смеси (R)-амисульприда к (S)-амисульприду), и на ФИГ. 10C показано существенное наложение эффекта 5-HT<sub>7</sub> с занятостью рецептором  $D_2$  от 30% до 50%, которое может быть достигнуто при введении смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении 85:15 по массе (% масс./масс.). На ФИГ. 10B обозначения мг в поле графика указывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси. На ФИГ. 10C серые заштрихованные кружки представляют данные для (S)-амисульприда с ФИГ. 10B, нанесенные на ось абсцисс на ФИГ. 10C в виде общего количества в мг, необходимого для доставки указанного количества (S)-амисульприда в смеси (R)-амисульприд:(S)-амисульприд (85:15), темные заштрихованные кружки представляют данные для (R)-амисульприда с ФИГ. 10B, нанесенные на ось абсцисс на ФИГ. 10C в виде общего количества в мг, необходимого для доставки указанного количества (R)-амисульприда в смеси (R)-амисульприд: (S)-амисульприд (85:15), и белые ромбы представляют данные для введения смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении 85:15 по массе (% масс./масс.).

На ФИГ. 11A-11C представлены разные аналитические данные и изображения для кристаллов формы А (R)-амисульприда, где на ФИГ. 11A представлена термограмма ДСК; на ФИГ. 11B представлена диаграмма ПРД; и на ФИГ. 11C представлена микрофотография.

На ФИГ. 12A-12D представлены разные аналитические данные и изображения для кристаллов формы А' (S)-амисульприда, где на ФИГ. 12A представлена термограмма ДСК; на ФИГ. 12B представлена диаграмма ПРД; на ФИГ. 12C представлена микрофотография; и на ФИГ. 12D представлена изотерма сорбции воды ДСП.

На ФИГ. 13 представлен ЯМР-спектр свободного основания R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллической формы

А.

На ФИГ. 14 представлен ЯМР спектр свободного основания S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллической формы А'.

На ФИГ. 15А представлен ЯМР спектр свободного основания R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллической формы А, и на ФИГ. 15В показана последовательность чисел, используемая для назначения пиков на ФИГ. 15А.

На ФИГ. 16А представлен  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр свободного основания R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллической формы А, и на ФИГ. 16В показана последовательность чисел, используемая для назначения пиков на ФИГ. 16А.

На ФИГ. 17А представлен спектр ЯМР кристаллической формы А' свободного основания S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, и на ФИГ. 17В показана последовательность чисел, используемая для назначения пиков на ФИГ. 17А.

На ФИГ. 18А представлен спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР кристаллической формы А' свободного основания S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, и на ФИГ. 18В показана последовательность чисел, используемая для назначения пиков на ФИГ. 18А.

На ФИГ. 19А, 19В и 19С представлены аналитические данные о воздействии смесей амисульприда.

На ФИГ. 19А представлены данные клинических исследований на людях эффектов (R)-амисульприда (темные круги) на 5-НТ<sub>7</sub>, показанных уменьшением фазы быстрого сна из Примера 5, где по оси абсцисс на верхнем графике показан рацемический амисульприд 50:50, и по оси абсцисс на нижнем графике показано соотношение 85:15 по массе (% масс./масс.) R:S-амисульприда.

На ФИГ. 19В представлены данные клинических исследований на людях по связыванию с дофаминовыми рецепторами D<sub>2</sub> (S)-амисульприда и 85:15 соотношения по массе (% масс./масс.) (R)-амисульприда к (S)-амисульприду. По оси абсцисс на верхнем графике показан рацемический амисульприд 50:50. На верхнем графике показано количество (S)-амисульприда (серые кружки) на занятости D<sub>2</sub> на основе данных из Примера 4. По оси абсцисс на нижнем графике показано 85:15 соотношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду, показывающее количество (S)-амисульприда (серые кружки) и соотношение 85:15 (белые ромбы) на занятости D<sub>2</sub> на основе данных из Примера 4 и Примера 6, соответственно.

На ФИГ. 19С показано существенное наложение эффекта 5-НТ<sub>7</sub> с занятостью рецептора D<sub>2</sub> от 30% до 50%, которое может быть достигнуто при введении соотношения 85:15 по массе (% масс./масс.) смеси (R)-амисульприда к (S)-амисульприду. По оси абсцисс на верхнем графике показано общее количество рацемического амисульприда.

Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси. Серые заштрихованные кружки представляют данные для (S)-амисульприда из Примера 4, показывающие влияние (S)-амисульприда на занятость  $D_2$ . Темные круги представляют данные для (R)-амисульприда из Примера 5, показывающие влияние (R)-амисульприда на 5-НТ<sub>7</sub>. По оси абсцисс на нижнем графике показано общее количество амисульприда R:S в соотношении 85:15. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в смеси с соотношением 85:15. Серые заштрихованные круги представляют данные для (S)-амисульприда из Примера 4, показывающие влияние (S)-амисульприда на занятость  $D_2$ . Темные круги представляют данные для (R)-амисульприда из Примера 5, показывающие влияние (R)-амисульприда на 5-НТ<sub>7</sub>. Белые ромбы представляют данные для амисульприда R:S в соотношении 85:15 из Примера 6 (занятость  $D_2$ ).

На ФИГ. 20А и 20В показаны, соответственно, средняя геометрическая  $St_{max}$  и АUC для субъектов из Примера 7А, планки погрешностей представляют 95% доверительные интервалы.

На ФИГ. 20С и 20D показаны, соответственно, средняя геометрическая  $St_{max}$  и АUC для субъектов из Примера 7А, часть 1 (белые квадраты) и часть 2 (заштрихованные квадраты), планки погрешностей представляют 95% доверительные интервалы. Два квадрата показаны для партии 3Z на ФИГ. 20С и 20D, в одном квадрате представлены данные для партии 3Z, введенной в сытом состоянии, и в другом, для партии 3Z, введенной натощак, см. таблицу 27В.

На ФИГ. 21А и 21В представлены, соответственно, средние  $St_{max}$  и АUC для субъектов исследования примера 7А, часть 1, планки погрешностей представляют собой доверительные интервалы  $\pm 95\%$ . Значения  $St_{max}$  и АUC нормализованы для каждого субъекта относительно значений  $St_{max}$  и АUC этого субъекта при введении таблетки IR, то есть таблетки, имеющей композицию, по существу аналогичную композиции Партии 1Z.

На ФИГ. 21С представлены данные о среднем геометрическом  $T_{max}$  для субъектов исследования примера 7А, часть 1, планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 95\%$ .

На ФИГ. 21D и 21E представлены, соответственно, геометрическая средняя  $St_{max}$  и АUC для субъектов исследования примера 7А, часть 1 (белые квадраты) и часть 2 (заштрихованные квадраты), планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 95\%$ . На ФИГ. 21D и 21E значения  $St_{max}$  и АUC нормализованы для каждого субъекта по значениям  $St_{max}$  и АUC этого субъекта при введении таблетки IR, т.е. таблетки, имеющей композицию, по существу аналогичную композиции Партии 1Z. Два квадрата показаны для партии 3Z на ФИГ. 21D и 21E, один квадрат представляет данные для партии 3Z, вводимой в сытом состоянии, и другой, для партии 3Z, вводимой натощак, см. таблицу 28В.

На ФИГ. 21F представлены данные о среднем геометрическом  $T_{max}$  для субъектов исследования примера 7А, часть 1 (белые квадраты) и часть 2 (заштрихованные

квадраты), планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 95\%$ . Два квадрата показаны для партии 3Z на ФИГ. 21F, верхний квадрат представляет данные для партии 3Z, введенной в состоянии сытости, и нижний квадрат, для партии 3Z, введенной натощак.

На ФИГ. 22А - ФИГ. 22К представлены данные о средней концентрации в плазме крови с течением времени из клинических исследований примера 7А на людях для разных фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением по сравнению с препаратом с немедленным высвобождением (партия 1Z), использованным в исследовании.

ФИГ. 22А-22D представлены данные для субъектов, которым успешно вводили все составы части 1 примера 7А ( $n=12$ ), то есть для субъектов, которым вводили Партию 1Z, Партию 2Z, Партию 4Z, Партию 3Z и Партию 3Z в состоянии сытости. На ФИГ. 22А представлены данные по партии 2Z по сравнению с партией 1Z, на ФИГ. 22В представлены данные по партии 4Z по сравнению с партией 1Z в примере 7А, часть 1, на ФИГ. 22С представлены данные по партии 3Z по сравнению с партией 1Z в примере 7А, часть 1, и на ФИГ. 22D представлены данные для партии 3Z, когда субъект находится в состоянии сытости (принимается в течение 30 минут после еды), по сравнению с партией 1Z в примере 7А, часть 1.

На ФИГ. 22Е-22К представлены данные, в которые включены все субъекты (например, для партии 1Z (IR)  $n=17$ , для партии 2Z (10%)  $n=15$ , для партии 4Z (15%)  $n=14$ , для партии 5Z (20%)  $n=18$ , для партии 3Z (25%)  $n=16$ , для партии 3Z (25% состояние сытости)  $n=12$ , и для партии 6Z (40%)  $n=17$ ).

На ФИГ. 22Е представлены данные для партии 2Z по сравнению с партией 1Z для всех субъектов, которым вводили партию 2Z или 1Z в примере 7А, часть 1.

На ФИГ. 22F представлены данные для партии 4Z по сравнению с партией 1Z для всех субъектов, которым вводили партию 4Z или 1Z в примере 7А, часть 1.

На ФИГ. 22G представлены данные для партии 5Z по сравнению с партией 1Z в примере 7А части 2 для всех субъектов, которым вводили партию 5Z или 1Z в части 2 примера 7А.

На ФИГ. 22H представляет данные для партии 3Z по сравнению с партией 1Z для всех субъектов, которым вводили партию 3Z или 1Z в примере 7А, часть 1.

На ФИГ. 22I представлены данные для партии 3Z, когда субъект находится в состоянии сытости (принимается в течение 30 минут после еды), по сравнению с партией 1Z для всех субъектов, которым вводили партию 3Z в сытом состоянии или 1Z в примере 7А, часть 1.

На ФИГ. 22J представлены данные для партии 3Z по сравнению с партией 1Z для всех субъектов, которым вводили партию 3Z или 1Z в Примере 7А, часть 2.

На ФИГ. 22К представлены данные для партии 6Z по сравнению с партией 1Z для всех субъектов, которым вводили партию 6Z или 1Z в примере 7А, часть 2.

На ФИГ. 23 представлено сравнение разницы (IR-MR) между  $\Delta Q_{TcF} \max$  для

составов IR и модифицированного высвобождения (MR) для субъектов из примера 7А, частей 1 и 2, планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 90\%$ .

На ФИГ. 24А-24D представлены данные о занятости рецептора  $D_2$  для субъектов примера 7В; на ФИГ. 24А и 24В представлены данные о доле занятости рецептора  $D_2$  для субъектов через  $27,5 \pm 1$  часов после первой дозы, и на ФИГ. 24С и 24D представлены данные о доле занятости рецептора  $D_2$  для субъектов через  $27,5 \pm 1$  часов после седьмой дозы. Планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 90\%$ .

На ФИГ. 25 представлено сравнение разницы (MR-IR) между занятостью рецептора  $D_2$ , измеренной для составов IR и модифицированного высвобождения (MR) для субъектов из примера 7В, планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 90\%$ .

На ФИГ. 26А представлены нормализованные данные  $C_{max}$  из примера 7А (часть 1, часть 2 и части 1 и 2 вместе) и примера 7В.  $C_{max}$  для субъектов из примера 7А нормализована для каждого субъекта по значению  $C_{max}$  этого субъекта при введении таблетки IR (т.е. таблетки, имеющей композицию, по существу аналогичную композиции Партии 1Z). Нормализованные данные  $C_{max}$  для примера 7В представляют среднюю геометрическую  $C_{max}$  субъектов, которым вводят композицию с модифицированным высвобождением (MR), по существу, аналогичную таковой для партии 3Z, нормализованную на среднюю геометрическую  $C_{max}$  субъектов, которым вводили таблетку IR, имеющую по существу аналогичный составу Партии 1Z. Планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 90\%$ .

На ФИГ. 26В представлены нормализованные данные  $C_{max}$  для Примера 7В, измеренные в день 1, день 3 и день 7, где геометрическая средняя  $C_{max}$  субъектов, которым вводили композицию с модифицированным высвобождением (MR), по существу, аналогичную таковой для партии 3Z, нормализована на среднюю геометрическую  $C_{max}$  субъектов, которым вводили IR таблетку, имеющую состав, по существу, аналогичный составу Партии 1Z. Планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 90\%$ .

На ФИГ. 27А представлены нормализованные данные AUC из примера 7А (часть 1, часть 2 и части 1 и 2 вместе) и примера 7В (дни 1 и 7 вместе). Значения  $AUC_{0-INF}$  используют для субъектов из примера 7А, и  $AUC_{0-24}$  используют для субъектов из примера 7В. AUC для субъектов из примера 7А нормализована для каждого субъекта по величине AUC для этого субъекта при введении таблетки IR (т.е. таблетки, имеющей композицию, по существу аналогичную композиции партии 1Z). Нормализованные данные AUC для примера 7В представляют среднюю геометрическую AUC субъектов, которым вводили композицию с модифицированным высвобождением (MR), по существу, аналогичную таковой для партии 3Z, нормализованную на среднюю геометрическую AUC субъектов в примере 7В, которым вводили таблетку IR, имеющую композицию, по существу аналогичную композиции партии 1Z. Планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 90\%$ .

На ФИГ. 27В представлены нормализованные данные  $AUC_{0-24}$  для примера 7В,

измеренные в день 1 и день 7, где геометрическая средняя  $AUC_{0-24}$  субъектов, которым вводили композицию с модифицированным высвобождением (MR), по существу, аналогичную таковой для партии 3Z, нормализована на среднюю геометрическую  $AUC_{0-24}$  субъектов, которым вводили таблетку IR, композиция которой по существу аналогична композиции партии 1Z. Планки погрешностей представляют доверительные интервалы  $\pm 90\%$ .

На ФИГ. 28А представлены данные для одного субъекта, сравнивающие концентрацию амисульприда в плазме крови как функцию времени (белые кружки) с занятостью рецептора  $D_2$  (белые ромбы) как функцию времени после однодневного введения дозы.

На ФИГ. 28В представлено сравнение наблюдаемой занятости рецептора  $D_2$ , измеренную в примере 7В (белые кружки, где указано общее суточное потребление), с прогнозируемым накоплением (сплошные линии, указана доза для прогнозирования).

На ФИГ. 29 представлена расчетная ПРД, основанная на определении структуры монокристалла для (R)-амисульприда формы А.

На ФИГ. 30 представлена расчетная ПРД, основанная на определении структуры монокристалла для (S)-амисульприда формы А'.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Ссылка в описании на «один вариант осуществления», «вариант осуществления», «один аспект» или «аспект» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления или аспектом, включены, по меньшей мере, в один вариант осуществления или аспект идей изобретения.

В данном документе, упоминание «амисульприда», если специально не ограничено, относится к амисульприду в любом энантиомерном соотношении, включая равные смеси R-амисульприда и S-амисульприда, чистый R-амисульприд, чистый S-амисульприд и неравные смеси R-амисульприда и S-амисульприда. Кроме того, в данном документе, упоминание «амисульприда», если специально не ограничено, включает фармацевтически приемлемые соли амисульприда. В данном документе термин «рацемический амисульприд» относится к смеси 50:50 по массе (R)-амисульприда и (S)-амисульприда.

Используемый в данном документе термин «агент пролонгированного высвобождения» означает наполнитель, который снижает скорость растворения амисульприда в желудке в составе твердой пероральной дозированной формы, так что амисульприд высвобождается в течение продолжительного времени. Агенты пролонгированного высвобождения включают, но не ограничиваются ими, полимерные покрытия, полимерные матричные системы, системы, активируемые ферментами, системы, которые реагируют на изменения физических условий, такие как, например, pH и т. д., агенты, которые являются гидрофильными, агенты, которые являются гидрофобными и т. д.

В данном документе фраза «интервал QT» относится к интервалу QT с поправкой

на частоту сердечных сокращений, который определяется с использованием формулы Фридерика  $QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$ , то есть в данном документе «интервал QT» относится к  $QTcF$ . Используемая в данном документе фраза «удлинение интервала QT» относится к изменению интервала  $QTcF$  относительно базового интервала  $QTcF$ , т.е. ( $\Delta QTcF$ ).

Используемый в данном документе термин «состояние сытости» относится к метаболическому состоянию вскоре после приема пищи. Измерения фармакокинетических параметров в состоянии сытости, таких как, например,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC, можно проводить следующим образом. После ночного голодания продолжительностью не менее 10 часов субъекты употребляют пищу, содержащую 150, 250 и 400-600 калорий из белков, углеводов и жиров, соответственно. Эту пищу следует съесть примерно за 30 минут до введения лекарственного препарата, и субъекты должны съесть эту пищу за 30 минут или меньше. Не следует разрешать прием пищи в течение как минимум 4 часов после введения дозы. Воду можно давать по желанию, за исключением одного часа до и после введения лекарственного препарата.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в рамках разумного медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобного, и соразмерны разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, SM Berge et al. Подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепопионат, диглюконат, додецилсульфонат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроидид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканойт, валерат и подобные. Хотя фармацевтически приемлемые противоионы будут предпочтительны для приготовления фармацевтических составов, другие анионы вполне приемлемы в качестве

синтетических промежуточных продуктов.

Используемый в данном документе термин «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается ими, людей (то есть мужчин или женщин любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или пожилого взрослого)) и/или других приматов (например, яванских макаков, макаков-резусов); и млекопитающих, используемых для тестирования фармацевтических препаратов.

Если не указано иное, слово «включает» (или любые его вариации, например, «включать», «включая» и т. д.) подразумевается как неисчерпывающий. Например, «А включает 1, 2 и 3» означает, что А включает, но не ограничивается ими, 1, 2 и 3.

Используемые в данном документе термины «лечение», «лечить» и «лечение» относятся к облегчению, ингибированию и/или уменьшению одного или нескольких признаков или симптомов заболевания, состояния или расстройства. В разных вариантах осуществления, лечение можно проводить после развития одного или нескольких симптомов. Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, для профилактики или отсрочки их рецидива.

Используемый в данном документе термин «терапевтический индекс» представляет собой сравнение количества лекарственного средства, которое вызывает терапевтический эффект, с количеством, которое вызывает один или несколько нежелательных эффектов, таких как нежелательные явления и/или побочные эффекты.

Используемая в данном документе фраза «на основе свободного основания» указывает на то, что количество амисульприда (R и S-амисульприда) измеряется на основе молекулярной массы свободного основания амисульприда. Если не указано иное, указанное в данном документе массовое количество амисульприда (например, рацемического, R, S или неравных смесей R и S амисульприда) относится к свободному основанию. Например, в смеси R:S-амисульприда с соотношением 85:15 по массе количество амисульприда измеряется на основе молекулярной массы свободного основания R и S-амисульприда, если не указано иное.

Описанные в данном документе соединения могут включать изотопы. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько атомов соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или не природном количестве. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько атомов водорода в соединении по настоящему описанию могут быть заменены дейтерием.

В данном документе, если не указано иное, термин «примерно» при использовании в связи с числовым значением или диапазоном значений может варьироваться на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% от указанного значения или диапазона значений. В некоторых вариантах осуществления, числовое

значение или диапазон значений варьируются на 5%.

Используемый в данном документе, если не указано иное, термин «терапевтически эффективный» при использовании в связи с фармацевтическими композициями по настоящему изобретению означает биологический или медицинский ответ, который требуется или желателен, например, исследователем или врачом, такой как улучшенное лечение, исцеление, профилактика или устранение заболевания, синдрома, состояния, жалобы, расстройства или побочных эффектов, а также снижение прогрессирования заболевания, жалобы или расстройства. Термин «терапевтически эффективное количество» при использовании в связи с фармацевтическими композициями по настоящему изобретению означает количество лекарственного средства или активного фармацевтического ингредиента, которое является терапевтически эффективным. Например, в разных аспектах и вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество для лечения депрессивного расстройства (например, депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством) является количеством, которое обеспечивает среднюю занятость дофаминовыми рецепторами D<sub>2</sub> от примерно 20% до примерно 60% (например, как измерено и описано в данном документе). В разных аспектах и вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество для лечения депрессивного расстройства (например, депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством) является количеством, которое уменьшает депрессивные симптомы, что измеряется снижением общего балла в вопроснике с использованием теста Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) и/или версии для самооценки MADRS-S.

Термин «терапевтически эффективная концентрация в плазме крови» при использовании в связи с фармацевтическими композициями по настоящему изобретению означает концентрацию активного фармацевтического ингредиента в плазме крови, которая является терапевтически эффективной.

Другие сокращения, не описанные в данном документе явно, имеют свои обычные значения в данной области техники.

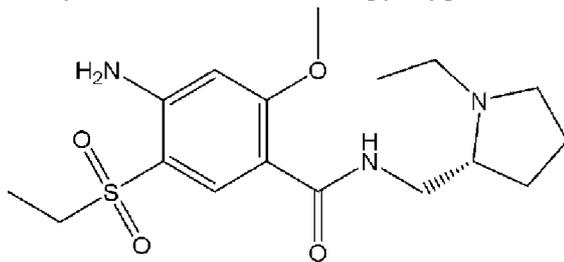
Следует понимать, что AUC и AUC<sub>0-INF</sub> определяют как принято в данной области техники. В частности, AUC<sub>0-INF</sub> определяют по формуле:  $AUC_{0-INF} = AUC_{0-посл} + C_{посл}/\lambda z$ ; где «посл» - это последняя временная точка, в которой была измерена концентрация в плазме крови (C), и где  $\lambda z$  = константа скорости первого порядка, связанная с конечной (лог-линейной) частью кривой концентрации в плазме крови. Величину  $\lambda z$  определяют с помощью линейного регрессионного анализа зависимости времени от логарифма данных концентрации в плазме крови.

Настоящие описания относятся к составам фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением, включающим неравные смеси энантиомеров амисульприда, лекарственным средствам для лечения расстройства, включающим составы с модифицированным высвобождением неравных смесей энантиомеров амисульприда, способам лечения расстройства у субъекта составами с модифицированным высвобождением фармацевтических композиций, содержащих неравные смеси

энантиомеров амисульприда, и способам ингибирования активности дофамина D<sub>2</sub> и активности серотонина 5-HT<sub>7</sub> у субъекта составами с модифицированным высвобождением, содержащими неравные смеси энантиомеров амисульприда.

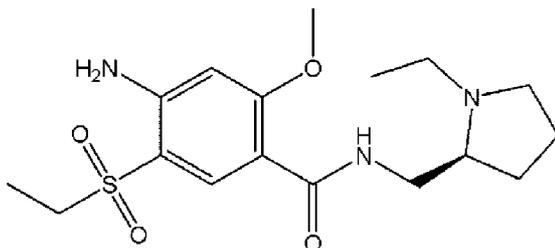
В разных аспектах, расстройство, которое лечат лекарственными средствами и способами, включает одно или несколько из следующих: психиатрическое расстройство; расстройство настроения; депрессивное расстройство; в качестве дополнительного лечения клинической депрессии; биполярное расстройство; биполярная депрессия; шизофрения; негативные симптомы шизофрении; терапевтически резистентная депрессия (TRD); шизоаффективное расстройство; тревожное расстройство; обсессивно-компульсивное расстройство; нарушения поведения, связанные с нейрокогнитивным расстройством; расстройство поведения; неврологическое расстройство; расстройство движения, вызванное приемом лекарственных средств; и двигательное расстройство.

Амисульприд имеет единственный асимметричный центр и, как результат, существует в двух энантиомерных формах: R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (также называемый (R)-(+)-4-амино-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид, и имеющий наименование по IUPAC 4-амино-5-(этансульфонил)-N-{[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метил}-2-метоксибензамид), сокращенно обозначаемый в данном документе как (R)-(+)-амисульприд или (R)-амисульприд; и S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (также называемый: (S)-(-)-4-амино-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид и имеющий наименование по IUPAC 4-амино-5-(этансульфонил)-N-{[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метил}-2-метоксибензамид), сокращенно обозначаемый в данном документе как (S)-(-)-амисульприд или (S)-амисульприд. Эти две энантиомерные формы имеют следующие химические структуры:



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

(R)-амисульприд



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

(S)-амисульприд

Побочные эффекты, связанные с дофамином D<sub>2</sub>, хорошо известны из клинического опыта. Было замечено, что частота экстрапирамидальных побочных эффектов увеличивается, когда занятость превышает 80% порог, и исследования показали, что экстрапирамидальные побочные эффекты возникают даже при примерно 70-75% занятости (G. Grunder, et al., *Nature*, 8, 198-202, (2009); Nyberg, et al., *Am. J. Psychiatry*, 156, 873-875 (1999); Farde, et al. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 538-544 (1992)). Однако считается, что очень высокая занятость рецептора D<sub>2/3</sub> не только связана с положительными симптомами шизофрении, но и обычно требуется для эффективности против положительных симптомов шизофрении, и что антипсихотические эффекты антагонистов дофаминовых рецепторов проявляются в терапевтическом окне от 60 до 80% занятости полосатого тела рецептором D<sub>2/3</sub>. (G. Grunder, et al., *Nature*, 8, 198-202, (2009)).

Побочные эффекты, связанные с допамином D<sub>2</sub>, также известны из клинического опыта с рацемическим амисульпридом и включают экстрапирамидальные симптомы (EPS), позднюю дискинезию (TD) и акатизию. (C. Coulovrat et al., *International Clinical Psychopharmacology*, Vol 14, No. 4, 209-218 (1999)). Было определено, что в целом занятость D<sub>2</sub> более чем примерно 67% приводит к побочным эффектам, которые ограничивают способность лежащей в основе фармакодинамики 5-HT<sub>7</sub> вносить вклад в клиническую пользу в зависимости от дозы. (Farde, et al. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 538-544 (1992)). Влияние занятости на D<sub>2</sub> связано с возрастом, при этом явления EPS отмечаются у пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера при занятости примерно 60%; клинически значимые ответы наблюдались при занятости 43% (Reeves et al., *Brain*, 140, 1117-1127). Аналогичные результаты были получены для пожилых пациентов в целом (Uchida et al., *The American J. of Geriatric Psychiatry*, 22 (1) 1007-1016).

Известно, что селективные антагонисты серотонина 5-HT<sub>7</sub> модулируют сон с быстрым движением глаз (REM) у грызунов и людей (Bonaventure et al, 2012). В общем, уменьшение REM считается трансляционным биомаркером серотонинергической антидепрессант-подобной активности, подходящей для выбора доз для человека. С помощью разных фармакологических инструментов (рецептор-специфических агонистов и антагонистов) и с помощью моделей нокаута было показано, что рецептор 5-HT<sub>7</sub> участвует в центральной регуляции сна и циркадных ритмов, настроения и познавательной способности. Эти же три домена часто критически нарушены при расстройствах настроения, таких как клиническая депрессия и биполярное расстройство, а также при психотических расстройствах.

Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что разные составы с модифицированным высвобождением, содержащие амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемые соли, могут обеспечивать по существу аналогичную или улучшенную эффективность

(например, при лечении биполярного расстройства, депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством и/или депрессией) по сравнению с сопоставимыми лекарственными средствами с немедленным высвобождением при одновременном снижении нежелательных побочных эффектов, таких как, например, удлинение интервала QT, вызванное лекарственным средством, и/или тех, которые связаны с более высокими уровнями блокады дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>.

Биение сердца происходит из-за точно контролируемых равномерно распределенных волн возбуждения и сокращения миокарда, возникающих в результате ионной деполяризации и реполяризации. Электрические токи во время деполяризации и реполяризации можно измерить с помощью проводов, размещенных на теле в определенных местах (на электрокардиограмме), чтобы измерить электрические волны. Зубец P на электрокардиограмме представляет собой волну деполяризации в предсердии. Когда все предсердия становятся деполяризованными, волна возвращается к нулю, и через 0,1 секунды желудочек полностью деполяризуется, что приводит к комплексу QRS, наблюдаемому на электрокардиограмме (ЭКГ). Три пика комплекса QRS связаны с тем, как ток распространяется по желудочкам. За комплексом QRS следует зубец T или реполяризация желудочка. Интервал QT измеряется от начала комплекса QRS до конца зубца T на стандартной ЭКГ. Интервал QT представляет собой продолжительность до завершения реполяризации, фазы сердечного миоцита (или деполяризации и реполяризации желудочка). Удлинение интервала QT может привести к желудочковой аритмии и внезапной смерти.

Амисульприд является лекарственным средством, хорошо известным своей способностью вызывать удлинение интервала QT, что свидетельствует о по существу линейном увеличении удлинения от концентрации в плазме. (См. Taubel et al., Br. J. Clin. Pharmacology, 83, pp. 339-348 (2017)). Опасности, связанные с удлинением интервала QT, вызванным лекарственными средствами, также хорошо известны: «Хотя было показано, что интервал QT, составляющий не менее 500 миллисекунд, как правило коррелирует с более высоким риском Torsades de Pointes, не существует установленного порога, ниже которого удлинение интервала QT считается не несущим риск проаритмии» (см. Al-Khatib et al., JAMA, 289 (16), pp 2120-2127 (2003)). Следовательно, существует потребность в более совершенных формах амисульприда с уменьшенными побочными эффектами, такими как удлинение интервала QT.

В разных аспектах и вариантах осуществления представлены разные составы, способы и лекарственные средства с модифицированным высвобождением, содержащие неравную смесь (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, которые могут обеспечивать антидепрессивную активность (R)-(+)-амисульприда при сохранении активности стабилизации настроения (S)-(-)-амисульпридом, и уменьшение нежелательных побочных эффектов, связанных с сопоставимыми лекарственными средствами с немедленным высвобождением. В разных

аспектах и вариантах осуществления, составы с модифицированным высвобождением уменьшают нежелательные побочные эффекты, связанные с более высокими уровнями блокады дофаминового рецептора D<sub>2</sub>, связанной с (S)-(-)-амисульпридом. В разных аспектах и вариантах осуществления, составы с модифицированным высвобождением уменьшают нежелательный побочный эффект удлинения интервала QT, вызванного лекарственным средством, связанный с обоими энантиомерами амисульприда.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением представлены в твердой пероральной дозированной форме, содержащей амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемые соли, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В разных вариантах осуществления, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов включают один или несколько агентов пролонгированного высвобождения.

В разных аспектах и вариантах осуществления, когда композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов, она обеспечивает максимальное удлинение интервала QT в течение 12 часов после введения: (a) менее чем примерно 0,45 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (b) менее примерно 0,30 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (c) менее примерно 0,20 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (d) менее примерно 0,15 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (e) менее примерно 0,10 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (f) менее примерно 0,05 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (g) менее примерно 0,02 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением могут снижать среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции в течение периода времени примерно 12 часов после введения в популяцию субъектов по сравнению с таковой для сопоставимой композиции с немедленным высвобождением.

Например, в разных вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов приводят к среднему для популяции максимальному удлинению интервала QT в течение периода времени примерно 12 часов после введения, который составляет: (a) по меньшей мере, примерно 75%, по меньшей мере, примерно 70%, по меньшей мере, примерно 65%, по меньшей мере, примерно 60%, по меньшей мере, примерно 55% или по меньшей мере, примерно на 50% меньше, чем у композиции с немедленным высвобождением, описанной в Таблице 25 и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, как композиция с модифицированным высвобождением.

В области медицины известны разные способы измерения интервала QT у человека. Интервал QT представляет собой продолжительность деполяризации желудочков и последующей реполяризации. В данном документе, для определения

«удлинения интервала QT» используют следующий способ. Электрокардиограммы (ЭКГ) записывают с помощью цифрового устройства для холтеровской ЭКГ с 12 отведениями (например, такого как Mortara H12+, Mortara Instruments, Milwaukee, WI) с частотой регистрации 1000 измерений/секунду (1000 Гц). Запись холтеровской ЭКГ начинается, по меньшей мере, за 1 час до дозирования тестируемого активного фармацевтического ингредиента (АФИ) и продолжается в течение как минимум 12 часов и, предпочтительно, до 24 часов после дозирования. Выполняют десять повторных измерений ЭКГ, по меньшей мере, в следующие моменты времени и в пределах 7 минут от момента времени: за 45, 30 и 15 минут до дозирования (исходный уровень) и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 часов (и, необязательно, через 24 часа) после дозирования. Поскольку частота сердечных сокращений может влиять на измерения, во время измерения испытуемые находятся в положении лежа на спине.

Определение удлинения интервала QT в данном документе для АФИ должно исключать ЭКГ, которые демонстрируют морфологические аномалии, такие как зубец P, комплекс QRS, сегмент ST, зубец T, зубец U, ритм и ось.

ЭКГ должна быть прочитана и интерпретирована квалифицированным кардиологом. Интервал QT измеряют от начала комплекса QRS (первое отклонение комплекса QRS) до точки, где зубец T возвращается к изоэлектрической базовой линии. Конец зубца T определяют как пересечение нисходящей части зубца T (положительный зубец T) с изоэлектрической линией. Если зубец U прерывает зубец T до того, как он возвращается к исходному уровню, интервал QT измеряют как надир между зубцами T и U. Если неясно, является ли второе отклонение в сторону нисходящей части зубца T частью зубца T или зубца U, то оно включается в интервал QT. (см., например, Panicker GK, et al.. "Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory." J Electrocardiol. 2009; 42:348-52).

Первые пять ударов в одном отведении с как минимум тремя последовательными комплексами при нормальном ритме используют для измерения QT и предшествующих интервалов RR. Измерения интервала PR и продолжительности QRS выполняют в соответствующих отведениях. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывают по среднему значению RR. Интервал QT имеет обратную зависимость от частоты сердечных сокращений и сокращается с увеличением частоты сердечных сокращений. Поскольку интервал QT изменяется с изменением частоты сердечных сокращений, формулы коррекции частоты сердечных сокращений используют для преобразования измеренного интервала QT в скорректированное значение, не зависящее от частоты сердечных сокращений, известное как интервал QTc. Значение QTc предназначено для представления интервала QT при стандартизированной частоте сердечных сокращений 60 ударов в минуту.

Значения интервала QT скорректированы с учетом влияния частоты сердечных сокращений с использованием формулы Фридерика  $QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$ . QTcF для данного

момента времени вычисляют из среднего значения QT и среднего значения интервала RR в этот момент времени. Удлинение интервала QT определяют как среднее отклонение от исходных значений с использованием рассчитанных значений QTcF. Соответственно, «удлинение интервала QT» в определенный момент времени представляет собой среднее изменение QTcF по сравнению с исходными значениями ( $\Delta QTcF$ ).

Следует понимать, что формула Базетта ( $QTcB$ ),  $QTcB=QT/\sqrt{RR}$ , является еще одной часто используемой формулой коррекции, но  $QTcF$  был выбран в данном документе для оценки удлинений QT вместо формулы Базетта, потому что формула Базетта не адекватно корректирует эффект частоты пульса и, как известно, излишне корректируется при высокой частоте пульса. (см., например, Davey P., “How to correct the QT interval for the effects of heart rate in clinical studies.” J. Pharmacol Toxicol Methods.2002; 48; 3-9). Также следует понимать, что в двойных слепых клинических испытаниях, скорректированное на плацебо изменение от исходных значений  $QTcF$  ( $\Delta QTcF$ ), однако, среднее изменение  $QTcF$  от исходных значений ( $\Delta QTcF$ ) было выбрано для использования в данном документе, поскольку оно не требует двойного слепого протокола для определения и измерения ЭКГ во время обычных клинических посещений без использования плацебо.

#### **Составы с модифицированным высвобождением**

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением в твердой пероральной дозированной форме содержат амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемые соли, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В разных вариантах осуществления, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов включают один или несколько агентов пролонгированного высвобождения.

В разных аспектах и вариантах осуществления амисульприд включает один или несколько энантиомеров амисульприда кристаллической формы А и/или формы А'.

В разных вариантах осуществления, в композициях с модифицированным высвобождением используют разные полиморфы (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда; формой А называется кристаллическая форма свободного основания (R)-амисульприда, и формой А' называется кристаллическая форма свободного основания (S)-амисульприда, и более подробно описывается в данном документе. В разных вариантах осуществления, энантиомерный амисульприд представлен в одном или нескольких вариантах полиморфа: с высокой чистотой, хиральной чистотой и химической чистотой. В разных вариантах осуществления, один или оба активных фармацевтических ингредиента (R)-амисульприд и (S)-амисульприд являются кристаллическими соединениями, соответственно, формы А и формы А'.

Следует понимать, что когда указано, что энантиомер амисульприда присутствует в определенном массовом количестве, и такой энантиомерный амисульприд представлен в

виде его фармацевтически приемлемой соли, это массовое количество относится к части энантиомера амисульприда за исключением части соли, то есть к свободному основанию. Соответственно, следует понимать, что когда указывается массовое соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду, это массовые отношения только частей амисульприда без какой-либо части соли, особенно, если только один из энантиомеров амисульприда присутствует в виде его фармацевтически приемлемой соли или энантиомеры амисульприда представлены в виде разных фармацевтически приемлемых солей.

В разных аспектах и вариантах осуществления композиция с модифицированным высвобождением содержит общее количество амисульприда от примерно 25 мг до примерно 1000 мг, от примерно 50 мг до примерно 750 мг, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, или от примерно 100 мг до примерно 300 мг.

В разных вариантах осуществления, композиции содержат соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду или его фармацевтически приемлемым солям, которое находится в диапазоне от примерно 65:35 до примерно 90:10 по массе свободного основания, от примерно 80:20 до примерно 88:12 по массе свободного основания или примерно 85:15 по массе свободного основания.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением содержат общее количество амисульприда от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 150 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 150 мг, от примерно 150 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 300 мг, от примерно 300 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 500 мг, от примерно 600 мг до примерно 700 мг, от примерно 700 мг до примерно 800 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг или примерно 800 мг по массе свободного основания. В таких композициях отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду находится в диапазоне от примерно 65:35 до примерно 90:10 по массе свободного основания, от примерно 80:20 до примерно 88:12 по массе свободного основания или примерно 85:15 по массе свободного основания.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением содержат от примерно 85 мг до примерно 600 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемых солей по массе свободного основания; от примерно 15 мг до примерно 100 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемых солей по массе свободного основания; где энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду в композициях с модифицированным высвобождением составляет от примерно 65:35 до примерно 88:12 по массе свободного основания.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением содержат от примерно 170 мг до примерно 340 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемых солей по массе свободного основания; от примерно

30 мг до примерно 60 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемых солей по массе свободного основания; где энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду в композициях с модифицированным высвобождением составляет от примерно 65:35 до примерно 88:12 по массе свободного основания.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением содержат примерно 170 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания; и примерно 30 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением содержат примерно 340 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания; и примерно 60 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением содержат (R)-(+)-амисульприд и (S)-(-)-амисульприд или их фармацевтически приемлемые соли в соотношении R-амисульприда к S-амисульприду примерно от 65:35 до примерно 90:10; от примерно 75:25 до примерно 88:12 и от примерно 80:20 до примерно 88:12 по массе свободного основания.

В разных аспектах и вариантах осуществления, отношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или его фармацевтически приемлемых солей составляет примерно 65:35, примерно 66:34, примерно 67:33, примерно 68:32, примерно 69:31, примерно 70:30, примерно 71:29, примерно 72:28, примерно 73:27, примерно 74:26 или примерно 75:25 по массе свободного основания.

В разных аспектах и вариантах осуществления, отношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или его фармацевтически приемлемых солей составляет примерно 80:20, примерно 81:19, примерно 82:18, примерно 83:17, примерно 84:16, примерно 85:15, примерно 86:14, примерно 87:13, примерно 88:12, примерно 89:11 или примерно 90:10 по массе свободного основания.

В разных аспектах и вариантах осуществления, отношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или его фармацевтически приемлемых солей составляет примерно 80:20 по массе свободного основания или примерно 85:15 по массе свободного основания.

Следует понимать, что фармацевтически приемлемые вспомогательные эксципиенты включают, но не ограничены ими, один или несколько из связующих агентов, объемообразующих агентов, буферов, наполнителей, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, разбавителей, разрыхлителей, пластификаторов, повышающих вязкость или восстанавливающих агентов, эмульгаторов, веществ, препятствующих слипанию, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, опакеров, глидантов,

технологических добавок, красителей, подсластителей, агентов, маскирующих вкус, парфюмерных агентов, ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок для обеспечения элегантного внешнего вида лекарственного средства или вспомогательных средств для производстве лекарственного средства или фармацевтического продукта, содержащего описанные в данном документе композиции с модифицированным высвобождением. Примеры носителей и наполнителей подробно описаны, например, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением содержат один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов или носителей и составлены в виде твердой пероральной дозированной формы. В разных вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма находится в форме порошка, таблетки, каплета или капсулы. В разных вариантах осуществления, твердая дозированная форма для перорального применения включает таблетку, и в разных вариантах осуществления, твердая дозированная форма для перорального введения содержит капсулу.

В разных вариантах осуществления, составы композиций с модифицированным высвобождением составляют (например, в отношении количества активного ингредиента) для введения один, два, три или четыре раза в сутки.

Следует понимать, что общее количество амисульприда в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемых солей не обязательно должно быть представлено единичной стандартной дозированной формой, например, в одной таблетке, капсуле и т.д. В разных вариантах осуществления, композиция с модифицированным высвобождением представлена в стандартных лекарственных формах, так что, например, введение двух из стандартных лекарственных форм приведет к введению амисульприда в желаемом комбинированном количестве (R)-амисульприда и (S)-амисульприда.

Например, в разных вариантах осуществления, представлены стандартные дозированные формы, содержащие общее комбинированное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда примерно 100 мг (таблетка/капсула 100 мг) и содержащие примерно 85 мг (R)-амисульприда и примерно 15 мг (S)-амисульприда. Соответственно, введение двух таких таблеток/капсул, содержащих 100 мг смеси амисульприда, приведет к введению общего комбинированного количества (R)-амисульприда и (S)-амисульприда примерно 200 мг; в то время как введение четырех таких таблеток/капсул приведет к введению общего комбинированного количества (R)-амисульприда и (S)-амисульприда примерно 400 мг. Также следует понимать, что с добавлением наполнителей и агента пролонгированного высвобождения таблетка, содержащая, например, 100 мг

амисульприда, будет весить более 100 мг.

В разных аспектах и вариантах осуществления, все вспомогательные вещества соответствуют требованиям The United States Pharmacopeia (USP), The Japanese Pharmacopeia (JP), Japanese Pharmaceutical Excipients (JPE), The European Pharmacopeia (Ph. Eur.) и/или монографии The National Formulary (NF).

Композиции с модифицированным высвобождением в разных вариантах воплощения составлены в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и единообразия дозировки. Выражение «стандартная дозированная форма», используемое в данном документе, относится к физически дискретной единице агента, подходящей для субъекта, подлежащего лечению.

#### **Таблетированные составы**

В разных вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением представлены в виде твердых пероральных дозированных форм в форме таблетки, содержащей внутригранульный компонент (гранулы) и экстрагранульный компонент; где внутригранульный компонент содержит (a) амисульприд в форме смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении R:S-амисульприда от 60:40 до 40:60; от 65:35 до 90:10, от 80:20 до 88:12 или 85:15 по массе свободного основания и (b) один или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов; и экстрагранульный компонент, содержащий агент пролонгированного высвобождения.

В разных вариантах осуществления, гранулы содержат от примерно 60% до примерно 80% по массе амисульприда в форме смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, от примерно 10% до примерно 30% по массе наполнителя, от примерно 1% до примерно 5% по массе связующего агента; все массовые проценты не включают растворитель (например, воду), удаленный во время обработки. В разных вариантах осуществления, полученная таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит от примерно 20% до примерно 70% гранул от общей массы таблетки, от примерно 10% до примерно 50% агента пролонгированного высвобождения от общей массы таблетки и комбинированное количество как экстрагранульного, так и внутригранульного наполнителя составляет от примерно 6% до примерно 60% от общей массы таблетки. В разных вариантах осуществления, общее количество как экстрагранульного, так и внутригранульного наполнителя составляет от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки.

В разных вариантах осуществления, гранулы содержат от примерно 60% до примерно 80% по массе от общего количества обоих энантиомеров амисульприда, от примерно 10% до примерно 30% по массе наполнителя, от примерно 1% до примерно 5% по массе связующего агента; все массовые проценты не включают растворитель (например, воду), удаленный во время обработки.

В разных вариантах осуществления, гранулы содержат от примерно 70% до примерно 80% по массе от общего количества обоих энантиомеров амисульприда, от примерно 20% до примерно 25% по массе наполнителя, от примерно 1% до примерно 5%

по массе связующего агента; все массовые проценты не включают растворитель (например, воду), удаленный во время обработки.

В других вариантах осуществления, гранулы содержат примерно 75% масс. от общего количества обоих энантиомеров амисульприда, примерно 22% масс. наполнителя, примерно 3% масс. связующего агента; все массовые проценты не включают растворитель (например, воду), удаленный во время обработки.

В разных вариантах осуществления полученная таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит от примерно 20% до примерно 70% гранул от общей массы таблетки, от примерно 10% до примерно 50% агента пролонгированного высвобождения от общей массы таблетки, и комбинированное количество как экстрагранульного, так и внутригранульного наполнителя составляет от примерно 6% до примерно 60% от общей массы таблетки.

В разных вариантах осуществления, комбинированное количество как экстрагранульного, так и внутригранульного наполнителя составляет от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки. В некоторых вариантах осуществления, полученная таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит от примерно 20% до примерно 70% гранул от общей массы таблетки, от примерно 10% до примерно 50% агента пролонгированного высвобождения от общей массы таблетки, примерно от 0% до примерно 60% экстрагранульного наполнителя и от примерно 0% до примерно 2% смазывающего агента от общей массы таблетки.

В разных вариантах осуществления, полученная таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит от примерно 45% до примерно 65% гранул от общей массы таблетки, от примерно 10% до примерно 35% агента пролонгированного высвобождения от общей массы таблетки и от примерно 0% до примерно 40% общего веса таблетки внегранульного наполнителя и от примерно 0% до примерно 2% от общего веса таблетки смазывающего вещества.

В разных аспектах и вариантах осуществления, соотношение массового процента обоих энантиомеров амисульприда по отношению к общему объединенному массовому проценту наполнителя и связующего агента в грануле составляет примерно 3:1.

В разных аспектах, отношение массовых процентов обоих энантиомеров амисульприда к общему объединенному массовому проценту экстрагранульного наполнителя и агента пролонгированного высвобождения составляет от примерно 1:1 до 1:0,8.

В разных аспектах и вариантах осуществления, гранульные гранулы имеют размер частиц D<sub>50</sub> от примерно 180 микрон до примерно 250 микрон, от примерно 170 микрон до примерно 190 микрон, от примерно 175 микрон до примерно 185 микрон, от примерно 180 микрон до примерно 205 микрон, от примерно 205 микрон до примерно 220 микрон или от примерно 220 микрон до примерно 240 микрон.

В разных аспектах и вариантах осуществления, смешанные гранулы плюс экстрагранульный компонент имеют размер частиц D<sub>50</sub> от примерно 180 микрон до

примерно 250 микрон, от примерно 80 микрон до примерно 120 микрон, от примерно 90 микрон до примерно 110 микрон, от примерно 180 микрон до примерно 205 микрон, от примерно 205 микрон до примерно 220 микрон или от примерно 220 микрон до примерно 240 микрон.

В еще некоторых дополнительных аспектах и вариантах осуществления, смешанные гранулы плюс экстрагранульный компонент прессуют в таблетки с силой сжатия от 5 до 15 кН для получения таблеток, имеющих твердость от примерно 70 до примерно 170 Н.

В разных вариантах осуществления 200 мг составов матричных таблеток, (R)-амисульприд, (S)-амисульприд и D-маннит отдельно протирают с помощью мельницы с ситами. Протертый (R)-амисульприд, протертый (S)-амисульприд, протертый D-маннит и частично прежелатинизированный крахмал гранулируют путем распыления водного раствора частично гидролизованного поливинилового спирта во влажном грануляторе с высоким сдвигом, и влажные гранулы пропускают через мельницу с ситами для получения гранул заданного размера. D-маннит и гипромеллозу смешивают с гранулами заданного размера в блендере. Затем стеарат магния смешивают с гранулами в блендере. Смешанные гранулы прессуют в таблетки с помощью роторного пресса.

В разных вариантах осуществления, примеры разбавителей и наполнителей включают, но не ограничены ими, D-маннит, двухосновный дикальцийфосфат, двухосновный фосфат кальция, безводный двухосновный фосфат кальция, лактозу (например, моногидрат лактозы, безводную лактозу, моногидрат лактозы), микрокристаллическую целлюлозу, крахмал (например, прежелатинизированный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал и кукурузный крахмал), порошковую целлюлозу и сорбит. Следует понимать, что в таблетке по настоящему изобретению можно использовать более одного типа разбавителя и/или наполнителя, и что разбавитель и/или наполнитель в гранулах может быть таким же или отличаться от того, который используется во внегранульном компоненте таблетки.

В разных вариантах осуществления, примеры связующих агентов включают, но не ограничиваются ими, частично гидролизованный поливиниловый спирт, поливиниловый спирт, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, коповидон, производные целлюлозы, шеллак, зеин, желатин, полиметакрилаты, синтетические смолы, акрилаты и их комбинации.

В разных вариантах осуществления, агенты пролонгированного высвобождения включают в себя матрицеобразующие вещества, такие как простые эфиры целлюлозы, полимерные покрытия, полимерные матричные системы, системы, активируемые ферментами, и системы, которые реагируют на изменения физических условий, таких как pH и т. д. Подходящие полимеры включают, но не ограничены ими, pH независимые полимеры и pH зависимые полимеры. Агент пролонгированного высвобождения может быть гидрофильным или гидрофобным по природе. Следует понимать, что более одного типа агента пролонгированного действия можно использовать в пероральной

дозированной форме по настоящему изобретению.

Примеры рН-зависимых полимеров включают, но не ограничены ими, альгинатный материал, карбоксивиниловый полимер или натриевые соли карбоксиметилцеллюлозы.

Примеры рН-зависимых полимеров включают, но не ограничены ими, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, полиэтиленоксид, сополимеры аммонийметакрилата типа А и В, как описано в USP, 30% дисперсию полиакрилата, как описано в Ph. Eug., или их комбинации.

В разных вариантах осуществления, примеры агентов пролонгированного высвобождения включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилцеллюлозу (НРС) и гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС) (также известную как гипромеллоза), используемые отдельно или в комбинации с другими агентами пролонгированного высвобождения.

В разных вариантах осуществления, используют вместе с одним или несколькими разрыхлителями, такими как, например, кроскармеллоза натрия и кросповидон, для корректировки профиля высвобождения. Например, в разных вариантах осуществления гидрофильный полимер будет действовать как матрица, замедляющая растворение твердой пероральной дозированной формы, и один или несколько разрыхлителей абсорбируют воду для ускорения гидратации гидрофильной матрицы.

В разных вариантах осуществления, примеры глидантов и агентов, препятствующих слипанию, включают, но не ограничиваются ими, Aerosil 200, легкую безводную кремниевую кислоту, коллоидный диоксид кремния, тальк, силикат кальция, силикат магния, коллоидный диоксид кремния и их комбинации.

В разных вариантах осуществления, примеры смазывающих агентов включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, тальк (например, микронизированный тальк) и их комбинации.

В разных вариантах осуществления изобретения, примеры смазывающих агентов включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, тальк, полиэтиленгликоль, стеарат кальция, стеарат алюминия, стеарат калия, стеарат цинка, тальк (например, микронизированный тальк), стеарилфумарат натрия, диоксид кремния, гидрированное касторовое масло, гидратированный диоксид кремния, силикат магния, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия, тяжелую безводную кремниевую кислоту, диоксид кремния, карнаубский воск, оксид титана и их комбинации.

В разных вариантах осуществления изобретения, примеры поверхностно-активных веществ включают, но не ограничены ими, додецилсульфат натрия, лаурилсульфат аммония, другие алкилсульфаты, додецил бетаин, оксид додецилдиметиламина, алкилполиэтиленоксид, сополимеры полиэтиленоксида, и сополимеры полипропиленоксида (также называемые полосамеры). Дополнительные поверхностно-активные вещества включают полиэтиоксилированный токоферилсукцинат,

полиоксиэтиленовое касторовое масло, полиэтиоксилированное касторовое масло, монолаурат полиоксиэтиленсорбитана (Tween®20), монопальмитат полиоксиэтиленсорбитана (Tween®40), моностеарат полиоксиэтиленсорбитана (Tween®80), моностеарат полиэтиленгликоля (стеарат Полиоксила 40), сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, октилфенолэтоксилат и их комбинации.

В разных вариантах осуществления, примеры пластификаторов включают, но не ограничиваются ими, один или несколько из триэтилцитрата, PEG 6000, PEG8000, глицерилмонопальметостеарата, глицерилмоностеарата, дибутилфталата, макрогола, триэтилцитрата, полиэтиленгликоля, пропиленгликоля, полипропиленгликоля, раствора сорбита сорбитана, триацетина, глицерина, глицерина и жирной кислоты, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, силиконового масла, ацетилтриэтилцитрата, диэтилфталата, трибутилцитрата, дибутилфталата, ацетилтрибутилцитрата, дибутилсебаката, глицеринтриацетата, ацелированного моноглицерида и их комбинаций.

В разных вариантах осуществления, один или несколько из этилцеллюлозы и сополимера аминоалкилметакрилата RS являются полимерами, и триэтилцитрат является пластификатором.

Следует понимать, что фармацевтические композиции и, в частности, твердые пероральные дозированные формы, могут содержать покрытия, такие как пленки, например, в качестве добавки при глотании или для поддержания целостности дозированной формы при обращении, и такие обычные покрытия включены в разные варианты осуществления настоящего изобретения. В разных вариантах осуществления, такие покрытия содержат один или несколько покрывающих агентов, красителей (они же красящие агенты), опакеров (они же агенты, придающие непрозрачность), полирующих агентов и т. д.

В разных вариантах осуществления, примеры опакеров и красителей включают, но не ограничены ими, оксид титана, диоксид титана, оксид железа желтый (он же желтый оксид железа), оксид железа красный (он же красный оксид железа) и тальк, а также их комбинации.

В разных вариантах осуществления, таблетки с модифицированным высвобождением имеют состав, по существу соответствующий составу, представленному в таблице 1. Каждая таблетка из таблицы 1 содержит 200 мг амисульприда в форме смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, где (R)-амисульприд и (S)-амисульприд находятся в соотношении R:S, равном 85:15, и разные количества агента пролонгированного высвобождения.

ТАБЛИЦА 1

Композиции матричных таблеток 200 мг

Компонент		Партия	Партия	Партия
		1А	2А	3А
		(10%)	(15%)	(45%)

		<b>Функция</b>	<b>мг/таб.</b>	<b>мг/таб.</b>	<b>мг/таб.</b>
Внутригранульн ый компонент	(R)-амисульприд	АФИ	170	170	170
	(S)-амисульприд	АФИ	30	30	30
	D-маннит <sup>*1</sup>	Наполнитель	29,5	29,5	29,5
	Прежелатинизиров анный крахмал	Наполнитель	29,5	29,5	29,5
	Поливиниловый спирт	Связующий агент	5,5	5,5	5,5
	Очищенная вода <sup>*2</sup> (связующий растворитель)	Растворитель	72	72	72
Итого (гранульный компонент) <sup>*5</sup>			264,5	264,5	264,5
Экстрагранульн ый компонент	Гипромеллоза <sup>*3</sup>	Агент пролонгирова нного высвобождени я	50,0	75,0	225,5
	D-маннит <sup>*4</sup>	Наполнитель	178,0	153,0	2,5
	Стеарат магния	Смазывающий агент	7,5	7,5	7,5
Общий вес таблетки			500	500	500

\*1: Кристаллический порошок, Pearlitol 50C (Roquette)

\*2: Вода удаляется во время обработки.

\*3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

\*4: Высушенный распылением порошок Pearlitol 100SD (Roquette)

\*5: После удаления воды во время обработки

В разных вариантах осуществления, таблетки с модифицированным высвобождением имеют состав, по существу соответствующий составу, представленному в таблице 2. Каждая таблетка из таблицы 2 содержит 200 мг амисульприда в форме смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, где (R)-амисульприд и (S)-амисульприд находятся в соотношении R:S 85:15, и разные количества агента пролонгированного высвобождения.

ТАБЛИЦА 2

Композиции матричной таблетки 200 мг

Компонент		Парт	Парт	Парт	Парт	Парти
		ия 1В	ия 2В	ия 3В	ия 4В	я 5В

			(10%)	(15%)	(25%)	(35%)	(45%)
		Функция	мг/та б.	мг/та б.	мг/та б.	мг/та б.	мг/таб.
Внутри гранульный компонент	(R)- амисульприд	АФИ	170	170	170	170	170
	(S)- амисульприд	АФИ	30	30	30	30	30
	D-маннит <sup>*1</sup>	Наполнитель	29,5	29,5	29,5	29,5	29,5
	Частично прежелатинизи рованный крахмал	Наполнитель	29,5	29,5	29,5	29,5	29,5
	Поливиниловы й спирт	Связующий агент	8	8	8	8	8
	Очищенная вода <sup>*2</sup> (связующий растворитель)	Растворител ь	72	72	72	72	72
Итого (гранульный компонент) <sup>*5</sup>			267,0	267,0	267,0	267,0	267,0
Экстра гранульный компонент	Гипромеллоза <sup>*3</sup>	Агент с расширенны м высвобожде нием	50,0	75,0	125,0	175,0	225,5
	D-маннит <sup>*4</sup>	Наполнитель	175,5	150,5	100,5	50,5	-
	Стеарат магния	Смазывающ ий агент	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Общий вес таблетки (мг)			500	500	500	500	500

\* 1: Кристаллический порошок, Pearlitol 50C (Roquette)

\* 2: Вода удаляется во время обработки.

\* 3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

\* 4: Высушенный распылением порошок Pearlitol 100SD (Roquette)

\* 5: После удаления воды во время обработки

В разных вариантах осуществления таблетки с модифицированным высвобождением имеют состав, по существу, соответствующий составу, представленному в таблицах 3А, 3В, 3С, 3D и 3Е. Таблетки из таблиц 3А и 3В каждая содержат 200 мг амисульприда в форме смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, где (R)-амисульприд и (S)-амисульприд находятся в соотношении R: S 85:15, и разные количества агента пролонгированного высвобождения. Таблетки Таблиц 3С, 3D и 3Е содержат 100 мг или 200 мг амисульприда в форме смеси (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, где (R)-амисульприд и (S)-амисульприд находятся в соотношении R:S 85:15.

ТАБЛИЦА 3А

Композиции матричной таблетки 200 мг

Компонент		Функция	Партия	Партия	Партия
			1С (10%)	2С (25%)	3С (15%)
			мг/таб.	мг/таб.	мг/таб.
Внутригранульный компонент	(R)-амисульприд	АФИ	170	170	170
	(S)-амисульприд	АФИ	30	30	30
	D-маннит <sup>*1</sup>	Наполнитель	29,5	29,5	29,5
	Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	29,5	29,5	29,5
	Поливиниловый спирт	Связующий агент	5,5	5,5	5,5
	Очищенная вода <sup>*2</sup> (связующий растворитель)	Растворитель	72	72	72
Итого (гранульный компонент) <sup>*5</sup>			264,5	264,5	264,5
Экстрагранульный компонент	Гипромеллоза <sup>*3</sup>	Агент пролонгированного высвобождения	50,0	125,0	75,0
	D-маннит <sup>*4</sup>	Наполнитель	178,0	103,0	153,0
	Стеарат магния	Смазывающий агент	7,5	7,5	7,5
Общий вес таблетки (мг)			500	500	500

\* 1: Кристаллический порошок, Pearlitol 50С (Roquette)

\* 2: Вода удаляется во время обработки.

\* 3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

\* 4: Высушенный распылением порошок Pearlitol 100SD (Roquette)

\* 5: После удаления воды во время обработки

ТАБЛИЦА 3В

Композиции матричной таблетки 200 мг

Компонент		Функция	Партия 5С (20%)	Партия 6С (40%)
			мг/таб.	мг/таб.
Внутригранульный компонент	(R)-амисульприд	АФИ	170	170
	(S)-амисульприд	АФИ	30	30
	D-маннит <sup>*1</sup>	Наполнитель	29,5	29,5
	Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	29,5	29,5
	Поливиниловый спирт	Связующий агент	5,5	5,5
	Очищенная вода <sup>*2</sup> (связующий растворитель)	Растворитель	72	72
Итого (гранульный компонент) <sup>*5</sup>			264,5	264,5
Экстрагранульный компонент	Гипромеллоза <sup>*3</sup>	Агент пролонгированного высвобождения	100,0	200,0
	D-маннит <sup>*4</sup>	Наполнитель	128,0	28,0
	Стеарат магния	Смазывающий агент	7,5	7,5
Общий вес таблетки			500	500

\* 1: Кристаллический порошок, Pearlitol 50С (Roquette)

\* 2: Вода удаляется во время обработки.

\* 3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

\* 4: Высушенный распылением порошок Pearlitol 100SD (Roquette)

\* 5: После удаления воды во время обработки

ТАБЛИЦА 3С

Композиции матричной таблетки 100 мг и 200 мг

	Количество (мг/таб.)			
	Партия 7С (25%)	Партия 8С (25%)	Партия 9С (25%)	Партия 10С (25%)

Форма таблетки, размеры			Круглая, 11мм		Овальная, 11,2×8,7 мм	
			Функция	мг/таб.	мг/таб.	мг/таб.
Внутригранульный компонент	(R)-амисульприд	АФИ	85	170	85	170
	(S)-амисульприд	АФИ	15	30	15	30
	D-маннит <sup>*1</sup>	Наполнитель	14,75	29,5	14,75	29,5
	Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	14,75	29,5	14,75	29,5
	Поливиниловый спирт	Связующий агент	4	8	4	8
	Очищенная вода <sup>*2</sup>	Растворитель	qs	qs	qs	qs
Итого (гранульный компонент) <sup>*5</sup>			133,5	267	133,5	267
Экстрагранульный компонент	Гипромеллоза <sup>*3</sup>	Агент пролонгированного высвобождения	125	125	100	100
	D-маннит <sup>*4</sup>	Наполнитель	231,5	98	158,5	25
	Аэросил 200	Скользкий	2,5	2,5	2	2
	Стеарат магния	Смазывающий агент	7,5	7,5	6	6
Вес таблетки без покрытия			500	500	400	500
Компонент пленочного покрытия	НРМС (ТС-5R)	Покрывающий агент	6,25	6,25	6	6
	Макрогол 400	Покрывающий агент	0,625	0,625	0,6	0,6
	Диоксид титана	Покрывающий агент	3,125	3,125	3	3
	Тальк	Покрывающий агент	2,25	2,25	2,16	2,16
	Оксид железа желтый	Краситель	0,175	0,175	0,168	0,168
	Оксид железа красный	Краситель	0,075	0,075	0,072	0,072

	Карнаубский воск	Полировальный агент	0,01	0,01	0,01	0,01
Общий вес таблеток с пленочным покрытием (мг)			512,51	512,51	412,01	412,01

\* 1: Кристаллический порошок, Pearlitol 50C (Roquette)

\* 2: Вода удаляется во время обработки,

\* 3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu) (вязкость: 100 мПа · с)

\* 4: Высушенный распылением порошок Pearlitol 100SD (Roquette)

\* 5: После удаления воды во время обработки

qs означает quantum sufficiat (столько, сколько необходимо)

### ТАБЛИЦА 3D

Композиции матричной таблетки 100 мг и 200 мг

		Количество (мг/таб.)				
			Партия я 11С (25%)	Партия я 12С (25%)	Партия 13С (25%)	Партия 14С (25%)
		Функция	мг/таб.	мг/таб.	мг/таб.	мг/таб.
Внутригранульный компонент	(R)-амисульприд	АФИ	170	170	85	85
	(S)-амисульприд	АФИ	30	30	15	15
	Маннит <sup>*1</sup>	Наполнитель	29,5	29,5	14,75	14,75
	Частично прежелатинизированный крахмал <sup>*6</sup>	Наполнитель	29,5	29,5	14,75	14,75
	Поливиниловый спирт <sup>*7</sup>	Связующий агент	8	8	4	4
	Очищенная вода <sup>*2</sup>	Растворитель	qs	qs	qs	qs
Итого (гранульный компонент) <sup>*5</sup>			267	267	133,5	133,5
Экстрагранульный компонент	Гипромеллоза <sup>*3</sup>	Агент пролонгированного высвобождения	125	125	125	125
	Маннит <sup>*4</sup>	Наполнитель	95,5	95,5	114	114
	Частично прежелатинизированный крахмал <sup>*8</sup>	Наполнитель	-	-	115	115

	Легкая безводная кремниевая кислота (Aerosil200)	Глидант	2,5	2,5	2,5	2,5
	Стеарилфумарат натрия (PRUV)	Смазывающий агент	10	10	10	10
Вес таблетки без покрытия			500	500	500	500
Пленочное покрытие	Гипромеллоза (TC-5R)	Покрывающий агент	3,75	6,25	3,75	6,25
	Макрогол 400	Покрывающий агент	0,375	0,625	0,375	0,625
	Диоксид титана	Покрывающий агент	1,875	3,125	1,875	3,125
	Тальк	Покрывающий агент	1,35	2,25	1,35	2,25
	Оксид железа желтый	Краситель	0,105	0,175	0,105	0,175
	Оксид железа красный	Краситель	0,045	0,075	0,045	0,075
	Очищенная вода <sup>*2</sup>	Растворитель	qs	qs	qs	qs
	Карнаубский воск	Полировальный агент	0,01	0,01	0,01	0,01
Общий вес таблеток с пленочным покрытием <sup>*5</sup>			507,51	512,51	507,51	512,51

\* 1: Кристаллический порошок, Pearlitol 50C (Roquette)

\* 2: Вода удаляется во время обработки.

\* 3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

\* 4: Высушенный распылением порошок Pearlitol 100SD (Roquette)

\* 5: После удаления воды во время обработки

\* 6: PCS PC-10 (Asahi Kasei)

\* 7: GOHSENOL EG-05P (Mitsubishi Chemical).

\* 8: Крахмал 1500 г (Colorcon)

qs означает quantum sufficiat (столько, сколько необходимо)

#### ТАБЛИЦА 3Е

Композиции матричной таблетки 100 мг и 200 мг

			Количество (мг/таб.)			
			Партия	Партия	Партия	Партия
			15С	16С	17С	18С

			(25%)	(25%)	(25%)	(25%)
	Общий АФИ (мг)		200	200	100	100
		<b>Функция</b>	<b>мг/таб.</b>	<b>мг/таб.</b>	<b>мг/таб.</b>	<b>мг/таб.</b>
Внутригранульный компонент	(R)-амисульприд	АФИ	170	170	85	85
	(S)-амисульприд	АФИ	30	30	15	15
	Маннит <sup>*1</sup>	Наполнитель	29,5	29,5	14,75	14,75
	Частично прежелатинизированный крахмал <sup>*6</sup>	Наполнитель	29,5	29,5	14,75	14,75
	Поливиниловый спирт <sup>*7</sup>	Связующий агент	8	8	4	4
	Очищенная вода <sup>*2</sup>	Растворитель	qs	qs	qs	qs
Итого (гранульный компонент) <sup>*5</sup>			267	267	133,5	133,5
Экстрагранульный компонент	Гипромеллоза <sup>*3</sup>	Агент пролонгированного высвобождения	125	125	125	125
	Маннит <sup>*4</sup>	Наполнитель	100,5	100,5	119	119
	Частично прежелатинизированный крахмал <sup>*8</sup>	Наполнитель	-	-	115	115
	Легкая безводная кремниевая кислота (Aerosil200)	Глидант	2,5	2,5	2,5	2,5
	Стеарат магния	Смазывающий агент	5	5	5	5
Вес таблетки без покрытия			500	500	500	500
Пленочное покрытие	Гипромеллоза (ТС-5R)	Покрывающий агент	3,75	6,25	3,75	6,25
	Макрогол 400	Покрывающий агент	0,375	0,625	0,375	0,625
	Диоксид титана	Покрывающий агент	1,875	3,125	1,875	3,125
	Тальк	Покрывающий агент	1,35	2,25	1,35	2,25

	Оксид железа желтый	Краситель	0,105	0,175	0,105	0,175
	Оксид железа красный	Краситель	0,045	0,075	0,045	0,075
	Очищенная вода <sup>*2</sup>	Растворитель	qs	qs	qs	qs
	Карнаубский воск	Полировальный агент	0,01	0,01	0,01	0,01
Общий вес таблеток с пленочным покрытием <sup>*5</sup>			507,51	512,51	507,51	512,51

\* 1: Кристаллический порошок, Pearlitol 50C (Roquette)

\* 2: Вода удаляется во время обработки.

\* 3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

\* 4: Высушенный распылением порошок Pearlitol 100SD (Roquette)

\* 5: После удаления воды во время обработки

\* 6: PCS PC-10 (Асахи Касей)

\* 7: GOHSENOL EG-05P (Mitsubishi Chemical).

\* 8: Крахмал 1500 г (Colorcon)

qs означает quantum sufficiat (столько, сколько необходимо)

#### ТАБЛИЦА 4

Композиция таблетки IR (партия 1D) на ФИГ. 1А и ФИГ. 1В

Компонент	Функция	Партия 1D (мг/таблетка)
<b>Основной планшет</b>		
(R)-амисульприд	АФИ	170,0
(S)-амисульприд	АФИ	30,0
D-маннит	Наполнитель	167,5
Частично прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	100,0
Частично гидролизованный поливиниловый спирт	Связующий агент	10,0
Очищенная вода <sup>*2</sup>	Растворитель для грануляции	qs
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	15,0
Стеарат магния	Смазывающий агент	7,5

<b>Компонент</b>	<b>Функция</b>	<b>Партия 1D (мг/таблетка)</b>
Вес сердцевинки таблетки		500,0
<b>Суспензия пленочного покрытия</b>		
Гипромеллоза	Покрывающий агент	3,78
Макрогол 400	Покрывающий агент	0,38
Оксид титана	Покрывающий агент	1,89
Тальк	Покрывающий агент	1,36
Оксид железа желтый	Краситель	0,11
Оксид железа красный	Краситель	0,05
Дистиллированная вода	Растворитель для покрытия	qs
Карнаубский воск	Полировальный агент	0,01
<b>Общий вес</b>		<b>507,58</b>

qs означает quantum sufficit (столько, сколько необходимо)

В ТАБЛИЦЕ 4 представлен состав таблеток с немедленным высвобождением, содержащий 200 мг объединенного количества (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении (R:S) 85:15, данные о растворении которых представлены на ФИГ. 1А и 1В.

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиция с модифицированным высвобождением при тестировании с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, представленного в Таблице 5 и сопроводительном описании, (a) высвобождает не более примерно 40% амисульприда через 2 часа и высвобождает более чем примерно 80% амисульприда менее чем примерно 12 часов; (b) высвобождает менее примерно 40% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее 100% амисульприда через 6 часов; (c) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через 6 часов; (d) высвобождает менее примерно 20% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 50% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через 6 часов; (e) высвобождает более примерно 30% и менее примерно 50% амисульприда через 6 часов; (f)

высвобождает от примерно 30% до 75% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 12 часов; или (g) высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 6 часов.

ТАБЛИЦА 5

Параметры тестирования на растворение *in vitro* составов таблеток с модифицированным высвобождением

Среда:	0-60 минут 500 мл 0,01 М НСl, рН 2,0 Для смены рН Добавить 400 мл 0,15 М Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (предварительно нагретого до 37°C), рН 6,8±0,05.
Тип растворения:	USP II (лопасти)
Скорость лопасти:	75 об/мин
Объем среды:	0-60 минут 500 мл 60 минут начиная с 900 мл
Температура:	37,0°C (±0,5)
Время отбора проб:	1 стадия: 0,5, 1 2 стадия: 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 часов, затем до бесконечности в течение 1 часа при 250 об/мин.
Тип отбора проб:	Автоматический с фильтром 10 мкм для полного потока
Объем отбора:	1,5 мл

Профили растворения *in vitro* составов с модифицированным высвобождением (MR) на ФИГ. 1А, 1В, 1С и 1D получают с использованием лопастного устройства, по существу, в соответствии с описанным в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711>Dissolution. Аппараты работают, как описано в таблице 5. Высвобождение амисульприда определяют из 1,5 мл проб, взятых из среды и анализируемых с помощью ВЭЖХ с колонкой Kinetex Biphenyl, 4,6×100 мм, 2,6 мкм (P/N: 00D-4622-E0) и УФ датчиком, установленным на 280 нм в моменты времени, указанные на чертежах.

ТАБЛИЦА 6

Параметры теста на растворение *in vitro* составов таблеток IR

Среда:	1 жидкость для испытания на растворение JP, рН 1,2 (содержащая хлорид натрия, хлористоводородную кислоту и воду, например 2,0 г хлорида натрия, 7,0 мл хлористоводородной кислоты в воде для получения 1000 мл)
Тип растворения:	JP General Test <6.10>Apparatus 2
Скорость лопасти:	50 об/мин (первые 60 минут)

Объем среды:	900 мл
Температура:	37,0°C ( $\pm 0,5$ )
Время отбора проб:	5, 10, 15, 30, 45, 60 минут (при 50 об/мин) и 75 минут (при 250 об/мин)
Тип отбора проб:	Ручной
Объем отбора:	5 мл

Профили растворения *in vitro* составов IR на ФИГ. 1А и 1В получают с использованием лопастного устройства, по существу, в соответствии с описанным лопастным способом Japanese Pharmacopeia (JP) General test<6.10>, который согласован с Ph.Eur. <2.9.3> и USP <711>. Аппараты работают, как описано в таблице 6. Количество амисульприда, растворенного в среде для растворения, определяют способом изократной ВЭЖХ с обращенной фазой, с применением Kinetex Biphenyl, 4,6×100 мм, 2,6 мкм (P/N: 00D-4622-E0) и УФ датчика, установленного на 280 нм в моменты времени, указанные на чертежах.

Тестирование растворения IR составов прекращают до 60-минутной отметки, так как весь АФИ (т.е. весь (R)-амисульприд и (S)-амисульприд) был выделен.

Данные, представленные на ФИГ. 1А, 1В, 1С и 1D также представлены, соответственно, в таблицах 7, 8, 9А и 9В ниже.

ТАБЛИЦА 7

Данные ФИГ. 1А

Время (часы)	IR Партия 1D (% выделенного АФИ)	Партия 1А (10%) (% выделенного АФИ)	Партия 2А (15%) (% выделенного АФИ)	Партия 3А (45%) (% выделенного АФИ)
0	0	0	0	0
0,17	59			
0,25	81			
0,5	101	42,9	15,5	6,4
1	101	63,1	26,2	11,2
1,25	101	88,9		
1.5			36,1	15,1
2		96,4	43,5	18,2
3		97,0	56,8	24,9
4		97,1	70,4	31,7
6		98,1	93,5	43,5
8		99,2		55,6
10		99,6		63,8

12		99,3		74,1
12,5		100,8	100,8	
13				79,8

ТАБЛИЦА 8

Данные ФИГ. 1В (данные представляют % выделенного АФИ в зависимости от времени)

Время (минуты)	Партия 1D IR	Партия 1В (10%)	Партия 2В (15%)	Партия 3В (25%)	Партия 4В (35%)	Партия 5В (45%)
0	0	0	0	0	0	0
10	59					
15	81					
30	101	21,9	14,9	14,1	10,4	6,1
60	101	35,2	25,6	24,0	17,6	10,8
75	101					
90		62,9	35,1	32,7	23,1	14,5
120		91,7	43,1	38,3	27,2	17,8
180		98,0	57,0	47,3	35,2	24,0
240		97,7	68,3	56,2	42,5	29,9
360		97,8	88,6	69,7	54,8	40,7
480		98,6	99,1	81,3	65,9	50,6
600		98,9	99,6			59,6
720		99,1	99,9			68,1
735		100,0	100,9			88,4

ТАБЛИЦА 9А

Данные ФИГ. 1С (данные представляют % выделенного АФИ в зависимости от времени)

Время (часы)	Партия 1С (10%) (% выделенного АФИ)	Партия 3С (15%) (% выделенного АФИ)	Партия 2С (25%) (% выделенного АФИ)
0	0	0	0
0,5	54,1	15,3	8,7
1	84,8	26,3	15,8
1,5	99,6	36,4	22,6
2	98,9	43,8	27,5
3	98,8	57,9	37,4

4	98,9	70,5	47
6	98,9	91,5	63,3
8	99,1	99,8	77,6
10	100,0	100,0	89,2
12	99,3	98,4	97,2

ТАБЛИЦА 9В

Данные ФИГ. 1D (данные представляют % выделенного АФИ в зависимости от времени)

Время (часы)	Партия 2Z (10%)	Партия 4Z (15%)	Партия 3Z (25%) часть 1	Партия 3Z (25%) часть 2	Партия 3Z (25%) состояние сытости*	Партия 3Z (25%) МАД/П ЭТ **	Партия 5Z (20%)	Партия 6Z (40%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	54,1	15,3	8,7	10,2	9,1	8,4	11,2	7,6
1	84,8	26,3	15,8	17,9	16,7	15,3	20	14,2
1.5	99,6	36,4	22,6	24,6	23,2	21,4	28,5	19,2
2	98,9	43,8	27,5	30,2	28,1	26,5	34,8	23,2
3	98,8	57,9	37,4	40,6	37,7	36,5	47	31,1
4	98,9	70,5	47	50,4	46,8	45,8	58,2	39
6	98,9	91,5	63,3	67,4	62,8	62,3	77,9	53,1
8	99,1	99,8	77,6	80,3	76,9	76,6	91,4	66,2
10	100,0	100,0	89,2	89,8	88,2	88	98,5	77,8
12	99,3	98,4	97,2	95,7	96,7	96,2	100,2	87,4

\* Партия таблеток состава из партии 3Z, использованная в исследовании с состоянием сытости примере 7А, часть 1

\*\* Партия таблеток состава из партии 3Z, использованная в исследовании визуализации МАД/ПЭТ в примере 7В.

ТАБЛИЦА 9С

Данные ФИГ. 1Е (данные представляют % выделенного АФИ в зависимости от времени)

Время (часы)	Партия 7С (25%) 100 мг	Партия 8С (25%) 200 мг
0	0	0

0,5	9,0	6,7
1	17,1	13,0
1,5	24,0	18,9
2	29,6	23,8
3	40,3	33,0
4	50,5	41,8
6	68,8	57,8
6,25	74,0	62,1

В разных вариантах осуществления, композиция с модифицированным высвобождением имеет профиль высвобождения, по существу, соответствующий профилю высвобождения для партии 1А (из таблицы 1) на ФИГ. 1А, партии 2А (из таблицы 1) на ФИГ. 1А, партии 3А (из таблицы 1) на ФИГ. 1А, партии 1В (из таблицы 2) на ФИГ. 1В, партии 2В (из таблицы 2) на ФИГ. 1В, партии 3В (из таблицы 2) на ФИГ. 1В, партии 4В (из таблицы 2) на ФИГ. 1В, партии 5В (из таблицы 2) на ФИГ. 1В, партии 1С (из таблицы 3А) на ФИГ. 1С, партии 2С (из таблицы 3А) на ФИГ. 1С, партии 3С (из таблицы 3А) на ФИГ. 1С, партии 7С (из таблицы 3С) на ФИГ. 1Е или партии 8С (из таблицы 3С) на ФИГ. 1Е, при тестировании с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, представленного в Таблице 5 и в сопроводительном описании.

В разных вариантах осуществления, композиция с модифицированным высвобождением имеет профиль высвобождения, по существу, соответствующий профилю высвобождения для партии 2Z (из таблицы 24А) на ФИГ. 1D, партии 3Z (из таблицы 24А) на ФИГ. 1D, партии 3Z (из таблицы 24А) на ФИГ. 1D партии в состоянии сытости, партии 3Z (из таблицы 24А) на ФИГ. 1D партии визуализация МАD/ПЭТ, партии 4Z (из таблицы 24А) на ФИГ. 1D, партии 5Z (из таблицы 24В) на ФИГ. 1D или партии 6Z (из таблицы 24В) на ФИГ. 1D, при тестировании с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, представленного в Таблице 5 и в сопроводительном описании.

Для изготовления описанных в данном документе таблеток с модифицированным высвобождением можно использовать разные методики. Например, таблетки с модифицированным высвобождением из Таблиц 1-3А, 3В, 4, 24А, 24В и 25 получают следующим образом. Активные фармацевтические ингредиенты ((R)-амисульприд и (S)-амисульприд) и D-маннит (Pearitol 50С) отдельно протирают с помощью мельницы с ситами. Протертый АФИ, протертый D-маннит и частично прежелатинизированный крахмал гранулируют путем распыления водного раствора частично гидролизованного поливинилового спирта во влажном грануляторе с высоким сдвигом, влажные гранулы пропускают через мельницу с ситами сушат в грануляторе с псевдоожиженным слоем. Полученные гранулы затем пропускают через мельницу с ситами для получения гранул определенного размера. Затем D-маннит (Pearitol 100SD) и гипромеллозу смешивают с гранулами заданного размера в смесителе. Затем стеарат магния смешивают с гранулами в

блендере. Затем смешанные гранулы прессуют в сердцевины таблеток с помощью роторного пресса.

Более конкретно, перед смешиванием активных фармацевтических ингредиентов ((R)-амисульприда и (S)-амисульприда) с разными наполнителями с образованием гранул, (R)-амисульприд и (S)-амисульприд протирают отдельно. Для протираания используют мельницу Powrex (Quadro) Co QC-194S, оборудованную рабочим колесом с круглым стержнем и ситом с круглыми отверстиями, имеющим размер сита 1,397 мм (055R), с размером прокладки 0,200, и крыльчатка работает с низкой скоростью вращения  $743 \text{ мин}^{-1}$ . D-маннит также протирают с помощью аналогичной процедуры.

Гранулирование производят с использованием гранулятора Powrex FM-VG-05 (общая емкость: 5 л), оснащенного лопастями прямого типа  $35^\circ$  (вращающимися со скоростью 400 об/мин), поперечными шнеками 60 мм x 3 пластинами (вращающимися со скоростью 3000 об/мин), давления уплотняющего воздуха 30 Нл/мин (лопасть), 20 Нл/мин (поперечный винт), пистолета-распылителя с двухлоточной форсункой (с размером сопла 1,0 мм, работающего со скоростью распыления 10 г/мин, давлением распыляемого воздуха 0,03 МПа, и кожухом для контроля температуры, установленным в соответствии с требованиями на разных этапах процесса.

Связующий агент сначала готовят в виде 10% твердого вещества, помещенного в очищенную воду, нагретую до температуры выше  $80^\circ\text{C}$ , и частично гидролизованный поливиниловый спирт растворяют в нагретой воде с помощью пропеллерной мешалки. Кроме того, по мере необходимости, перед объединением протирают другие наполнители.

Для получения гранул и таблеток, по существу соответствующих гранулам в таблицах 1-3А, 3В, 4, 24А, 24В и 25, связующий агент добавляют для введения через пистолеты-распылители, и протертый маннит, частично прежелатинизированный крахмал, протертый (R)-амисульприд и протертый (S)-амисульприд быстро смешивают в пластиковом пакете. Полученную смесь добавляют в контейнер гранулятора и перемешивают в течение 1 мин, затем распылитель начинает распылять связующий агент. После распыления все гранулы в контейнере, включая гранулы, прилипшие к поверхности контейнера, лопасти, поперечному винту, крышке, соскребают и определяют потерю воды при сушке.

Затем полученные гранулы подвергают мокрой сортировке перед объединением с внегранульным компонентом. Гранулы сортируют во влажном состоянии с помощью мельницы Powrex (Quadro) Co QC-194S, оборудованной рабочим колесом с круглым стержнем и ситом с круглыми отверстиями, имеющим размер сита: 3,962 мм (156R), с размером прокладки 0,225, где рабочее колесо работает с низкой скоростью вращения  $900 \text{ мин}^{-1}$ . Гранулы загружают вручную в течение 2-3 минут (для загрузки в масштабе 300 г).

Затем влажные гранулы сушат с использованием Powrex FD-MP-01 (общая емкость: 0,6-3 л) с потоком входящего воздуха  $0,7-1,0 \text{ м}^3/\text{час}$  и температурой входящего воздуха  $80^\circ\text{C}$ . Гранулы влажного размера добавляют в контейнер и начинают сушку. Сушку прекращают, когда температура выходящего воздуха достигает  $40^\circ\text{C}$ , и гранулы

проверяют на потерю воды; потери при сушке (LOD) не должны превышать 2,0%.

Гранулы и экстрагранульные компоненты смешивают с использованием научного прибора Tsutsui S-3 (V-образный смеситель, общая емкость: 2 л) следующим образом. Гранулы заданного размера добавляют в контейнер блендера, затем добавляют агент пролонгированного высвобождения (например, гипромеллозу) и наполнитель (например, D-маннит), и продукт перемешивают в течение 15 минут при 40 об/мин. Часть смешанных гранул удаляют и смешивают со смазывающим веществом (например, стеаратом магния), смесь пропускают через соответствующее сито (например, сито 850 мкм), и просеянную смесь добавляют обратно в контейнер блендера и перемешивают в течение 5 мин при 40 об/мин.

Таблетки из Таблиц 1-3А, 3В, 4, 24А, 24В и 25 затем формуют с использованием роторного пресса Kikusui VEL2 с 11-миллиметровым инструментом WR (22.0R, 5.5 R), работающим при скорости сжатия 20 об/мин и усилии сжатия, отрегулированным для производства таблеток, имеющих твердость примерно NLT 100N.

#### **Составы капсул с множеством частиц (MUPS)**

В разных аспектах и вариантах осуществления, композиции с модифицированным высвобождением представлены в виде твердых пероральных дозированных форм в форме капсулы, содержащей множество частиц с покрытием; где компонент, состоящий из частиц, содержит (а) частицы с покрытием по существу энантимерно чистого (R)-амисульприда и (b) частицы с покрытием по существу энантимерно чистого (S)-амисульприда, где частицы R и S амисульприда объединены в капсуле в соотношении R:S амисульприд от 65:35 до 90:10, от 80:20 до 88:12 или примерно 85:15 по массе свободного основания. В разных аспектах и вариантах осуществления, агент пролонгированного высвобождения включает покрытие, которое облегчает или обеспечивает модифицированное высвобождение АФИ.

В разных вариантах осуществления, покрытие частиц (R)-амисульприда и (S)-амисульприда по существу одинаковое, и в разных вариантах осуществления покрытие частиц (R)-амисульприда и (S)-амисульприда отличается. В разных вариантах осуществления, частицы покрыты одним или несколькими полимерными покрытиями, составляющими от примерно 8% до примерно 60%, от примерно 10% до примерно 45% или от примерно 15% до примерно 30% от общей массы частиц.

Следует понимать, что массовая доля полимерного покрытия также может быть описана как масса полимерного покрытия (например, полимер+пластификатор) в процентах от массы частиц без покрытия. Соответственно, в разных вариантах осуществления композиции с модифицированным высвобождением представлены в виде твердых пероральных дозированных форм в форме капсулы, содержащей множество частиц с покрытием; где компонент, состоящий из частиц, содержит (а) частицы с покрытием по существу энантимерно чистого (R)-амисульприда и (b) частицы с покрытием по существу энантимерно чистого (S)-амисульприда, частицы R и S амисульприда, объединенные в капсуле в соотношении R:S амисульприд от 65:35 до

90:10, от 80:20 до 88:12, или массовом соотношении свободного основания амисульприда примерно 85:15. В разных вариантах осуществления, покрытие (R)-амисульприда и (S)-амисульприда по существу одинаковое, и в разных вариантах осуществления, покрытие частиц (R)-амисульприда и (S)-амисульприда отличается. В разных вариантах осуществления, частицы покрыты одним или несколькими полимерными покрытиями, составляющими от примерно 10% до примерно 60%, от примерно 10% до примерно 45% или от примерно 15% до примерно 35% от массы частиц без покрытия.

В разных вариантах осуществления, покрытые частицы по существу энантиомерно чистого (R)-амисульприда и по существу энантиомерно чистого (S)-амисульприда объединены в капсуле в соотношении R:S амисульприда от 65:35 до 90:10, от 80:20 до 88:12 или примерно 85:15 по массе свободного основания.

В разных вариантах осуществления, частицы содержат, в дополнение к АФИ, связующий агент и, необязательно, вспомогательный смазывающий эксципиент, при этом объединенные частицы АФИ, связующего агента и смазывающего агента покрыты одним или несколькими полимерами. В разных вариантах осуществления, АФИ составляет от примерно 35% до примерно 65% от общей массы покрытых частиц, связующий агент составляет от примерно 8% до примерно 20%, и в разных вариантах осуществления, от примерно 9% до примерно 15% от общей массы покрытых частиц, смазывающий эксципиент составляет от примерно 8% до примерно 20%, и в разных вариантах осуществления, от примерно 9% до примерно 15% от общей массы покрытых частиц, и полимерное покрытие составляет от примерно 10% до примерно 45% по массе от общей массы покрытых частиц.

В разных вариантах осуществления, частицы содержат, в дополнение к АФИ связующий агент и, необязательно, смазывающий эксципиент, и комбинированные частицы АФИ, связующего агента и смазочного агента покрыты одним или несколькими полимерами. В разных вариантах осуществления, АФИ составляет от примерно 40% до примерно 85% от общей массы частиц без покрытия (и в разных вариантах осуществления, от примерно 65% до примерно 75% от общей массы частиц без покрытия), связующий агент составляет от примерно 8% до примерно 20%, и в разных вариантах осуществления, от примерно 9% до примерно 15% от общей массы частиц без покрытия, смазывающий эксципиент составляет от примерно 8% до примерно 20%, и в разных вариантах осуществления, от примерно 9% до примерно 15% от общей массы частиц без покрытия, и полимерное покрытие составляет от примерно 10% до примерно 60% от массы частиц без покрытия, и в разных вариантах осуществления, от примерно 10% до примерно 45% от массы частиц без покрытия, и в разных вариантах осуществления, от примерно 15% до примерно 35% от массы частиц без покрытия.

В разных вариантах осуществления, отношение АФИ к полимерному покрытию составляет примерно от 1:0,5 до 1:0,6. В разных вариантах осуществления, отношение АФИ к связующему агенту составляет примерно от 1:0,2 до 1:0,25. В разных дополнительных вариантах осуществления, отношение АФИ к полимерному покрытию

составляет примерно от 1:0,5 до 1:0,6, и отношение АФИ к связующему агенту составляет примерно от 1:0,2 до 1:0,25.

В разных вариантах осуществления, примеры связующих агентов включают, но не ограничены ими, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, частично гидролизованный поливиниловый спирт, поливиниловый спирт, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, коповидон, полиэтиленгликоль, сополимер поливинилового спирта-акриловой кислоты-метилметакрилата, сополимер винилацетата-винилпирролидона, привитой сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, прежелатинизированный крахмал, декстрин, декстран, пуллулан, альгиновую кислоту, желатин, пектин и смесь одного или нескольких из них. В разных вариантах осуществления, используют один или несколько из гидроксипропилцеллюлозы и поливинилового спирта.

В разных вариантах осуществления, примеры смазывающих эксципиентов включают, но не ограничены ими, микронизированный тальк, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, гидратированный диоксид кремния, силикат магния, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия, тяжелую безводную кремниевую кислоту, диоксид кремния, стеарат кальция, стеарат алюминия, стеарат калия, стеарат цинка, оксид железа желтый, оксид железа красный и оксид титана. В разных вариантах осуществления, используют один или несколько из талька, стеарата магния и стеарилфумарата натрия.

В разных вариантах осуществления, полимерное покрытие содержит один или несколько нерастворимых в воде полимеров и один или несколько пластификаторов, смешанных с одним или несколькими полимерами. В разных вариантах осуществления, примеры нерастворимых в воде полимеров включают, но не ограничены ими, этилцеллюлозу, ацетилцеллюлозу, RS сополимер аминоалкилметакрилата, этилакрилат и винилацетатную смолу. В разных вариантах осуществления, примеры пластификаторов включают, но не ограничены ими, триэтилцитрат, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, полипропиленгликоль, раствор сорбитолсорбитана, триацетин, глицерин, глицерина и жирную кислоту, силиконовое масло, ацетилтриэтилцитрат, диэтилфталат, трибутилцитрат, дибутилфталат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилсебацинат, триацетат глицерина и ацетилованный моноглицерид. В разных вариантах осуществления, один или несколько RS сополимеров этилцеллюлозы и аминоалкилметакрилата являются полимерами, и триэтилцитрат является пластификатором. В разных вариантах осуществления, полимерное покрытие содержит смесь этилцеллюлозы и триэтилцитрата, где массовое отношение этилцеллюлозы к триэтилцитрату находится в диапазоне от примерно 3:1 до примерно 5:1, и в разных вариантах осуществления, примерно 4:1.

Следует понимать, что в настоящих составах капсул со множеством частиц, частицы, содержащие R-амисульприд и S-амисульприд, могут быть приготовлены и покрыты отдельно, и затем достаточные части частиц R-амисульприда и частиц S-

амисульприда объединяют в капсуле, чтобы обеспечить желаемое количество смеси амисульприда и соотношение R:S амисульприда. Следует понимать, что если доля содержания амисульприда в частицах с покрытием различается между частицами R-амисульприда и частицами S-амисульприда (что может быть результатом разных составов частиц без покрытия и/или разных количеств полимерного покрытия), то частицы комбинируют исходя из массы амисульприда в соответствующих частицах.

Соответственно, следует понимать, что абсолютные массы составов капсул в таблицах 10 и 11 не являются показателем абсолютных масс разных компонентов в конечной капсуле со множеством частиц, содержащей требуемое количество и R:S соотношение амисульприда. Однако композиции в таблицах 10 и 11 действительно представляют относительные соотношения разных компонентов в соответствующих частицах, частицах R-амисульприда в таблице 10 и частицах S-амисульприда в таблице 11, компонентов частиц капсулы со множеством частиц в разных вариантах осуществления.

В разных вариантах осуществления неравная смесь R-амисульприда и S-амисульприда имеет соотношение R-амисульприда к S-амисульприду от 65:35 до 90:10, от 80:20 до 88:12 или примерно 85:15 по массе свободного основания.

В разных вариантах осуществления, капсулы с множеством частиц с модифицированным высвобождением имеют композицию компонентов частиц R-амисульприда, по существу в соответствии с композицией, представленной в Таблице 10; то есть массовые соотношения разных компонентов в частицах R-амисульприда в капсулах, состоящих из множества частиц, по существу соответствуют соотношениям (не абсолютным массам), приведенным в таблице 10. Абсолютные количества компонентов композиций в таблице 10 представляют количества, обнаруженные в капсулах, сделанных из частиц, которые затем были тестируют на растворение (как описано ниже). Каждая тестируемая таким образом партия содержит одинаковое количество (R)-амисульприда и разные количества полимерного покрытия.

В разных вариантах осуществления настоящего изобретения, предложены фармацевтические капсулы с множеством частиц с модифицированным высвобождением, имеющие относительную композицию компонентов частиц S-амисульприда, по существу, соответствующую композиции, представленной в Таблице 11; то есть массовые соотношения разных компонентов в частицах S-амисульприда в капсулах с множеством частиц, по существу соответствуют соотношениям (не абсолютным массам), представленным в таблице 11. Абсолютные количества компонентов композиций в таблице 11 представляют количества, обнаруженные в капсулах, сделанных из частиц, которые затем были тестируют на растворение (как описано ниже). Каждая протестируемая партия содержит одинаковое количество (S)-амисульприда и разные количества полимерного покрытия.

#### ТАБЛИЦА 10

Композиции составов частиц R-амисульприда

Компонент	Функция	Количество (мг)		
		IR частицы	Партия RC10 (10%)	Партия RC40 (40%)
(R)-амисульприд	АФИ	200	200	200
Гидроксипропилцеллюлоза	Связующий агент	44,0	44,0	44,0
Микронизированный тальк	Смазывающий агент	44,4	44,4	44,4
Этилцеллюлоза	Полимер в полимерном покрытии	-	23,3	93,0
Триэтилцитрат	Пластификатор в полимерном покрытии	-	5,6	22,3
<b>Общая масса</b>		<b>288,4</b>	<b>317,2</b>	<b>403,8</b>

ТАБЛИЦА 11

Композиции составов частиц S-амисульприда

Компонент	Функция	Количество (мг)						
		частицы IR	Партия SC10 (10%)	Партия SC20 (20%)	Партия SC30 (30%)	Партия SC40 (40%)	Партия SC50 (50%)	Партия SC60 (60%)
(S)-амисульприд	АФИ	200	200	200	200	200	200	200
Гидроксипропилцеллюлоза	Связующий агент	44,0	44,0	44,0	44,0	44,0	44,0	44,0
Микронизированный тальк	Смазывающий агент	44,6	44,6	44,6	44,6	44,6	44,6	44,6
Этилцеллюлоза	Полимер в полимерном покрытии	-	23,3	46,5	69,8	93,1	116,4	139,6
Триэтилцитрат	Пластификатор	-	5,6	11,2	16,8	22,3	27,9	33,5

ат	р в полимерном покрытие							
<b>Общий вес</b>		<b>288,6</b>	<b>317,5</b>	<b>346,3</b>	<b>375,2</b>	<b>404,0</b> <b>4</b>	<b>432,9</b>	<b>461,8</b>

Гранулометрические составы частиц, составляющих составы из таблиц 10 и 11, показано в таблицах 12 и 13, соответственно. Эти гранулометрические составы определяют с помощью анализа ситованием; частицы продавливаются через ряд сит из проволоочной сетки (соответствующие стандартам BS 410 и ISP 3310-1 и с номинальными размерами отверстий, как указано в столбцах 1 таблиц 12 и 13), которые встряхивают для разделения частиц на отдельные диапазоны размеров.

Изображения частиц из Таблицы 11, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM), показаны на ФИГ. 2А-2С. Образцы для SEM покрыты способом напыления сплавом Pt-Pd с использованием системы ионного распыления (Hitachi E1030). Изображения SEM получают с использованием сканирующего электронного микроскопа Hitachi S-3400N.

ТАБЛИЦА 12

Гранулометрический состав (PSD) для частиц в составах из таблицы 10

Доля в процентах по размеру сита

Размер сита микроны	ИК-частицы	Партия RC40 (40%)
>500	0,25	0,0
>355	0,49	1,7
>250	0,82	22,0
>212	24,96	35,0
>180	33,96	17,4
>125	27,33	21,3
>90	2,86	2,4
>63	1,64	0,3
Основа/<75	0,49	0,0

ТАБЛИЦА 13

Гранулометрический состав (PSD) для частиц в составах из таблицы 11

Доля в процентах по размеру сита

Размер сита, микроны	частицы IR	Партия SC30 (30%)	Партия SC60 (60%)
>500	0,00	0,00	0,24
>355	1,49	1,98	1,72

>250	1,75	11,13	24,08
>212	20,45	40,60	50,61
>180	43,14	36,88	17,94
>125	28,93	9,16	5,16
>90	1,24	0,25	0,25
>63	0,25	0,00	0,00
Проходят	2,75	0,00	0,00
D50 (μ м)	192,40	215,40	232,00

Профили растворения *in vitro* составов на ФИГ. 3А и 3В получают с использованием лопастного устройства, по существу, в соответствии с описанным в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Dissolution. Устройство работает, как описано в Таблице 5 для данных растворения состава MR на ФИГ. 3А и 3В. Высвобождение амисульприда определяют из 1,5 мл проб, взятых из среды и анализируемых с помощью ВЭЖХ с колонкой Kinetex Biphenyl, 4,6×100 мм, 2,6 мкм (P/N: 00D-4622-E0) и УФ датчиком, установленным на 280 нм в моменты времени, указанные на чертежах. Данные, представленные на ФИГ. 3А и 3В, также представлены, соответственно, в таблицах 14 и 15 ниже.

ТАБЛИЦА 14

Данные ФИГ. 3А (данные представляют % выделенного АФИ в зависимости от времени)

Время (часы)	Частицы IR	Партия RC10 (10%)	Партия RC40 (40%)
0	0	0	0
0,5	89,3	82,9	21,5
1	95,5	89,7	33,1
1,5	99,6	99,7	44,6
2	98,3	98,2	48,0
3	98,4	98,6	55,0
4	98,6	98,7	60,8
6	99,1	99,1	69,3
8	99,2	99,3	76,1
10	99,4	99,5	81,3
12	99,7	99,7	85,5
18	100,0	100,0	93,6

ТАБЛИЦА 15

Данные ФИГ. 3В (данные представляют % выделенного АФИ в зависимости от времени)

Время (минуты)	ИК частицы	Партия SC10 (10%)	Партия SC20 (20%)	Партия SC30 (30%)	Партия SC40 (40%)	Партия SC50 (50%)	Партия SC60 (60%)
0	0	0	0	0	0	0	0
30	91,4	79,5	41	20,9	12,5	7,1	3,8
60	95,3	81,0	56,5	33,9	24,1	17,2	10,0
90	98,2	83,3	68,9	51,6	33	24,1	15,4
120	98,5	84,7	74,6	62,6	37,4	26,6	17,3
180	98,6	86,0	80,7	76,2	44,4	30,5	20
240	98,7	87,0	84,3	83,4	50,4	33,8	22,2
360	98,7	88,5	89,7	89,9	59,6	39,6	26,1
480	99,6	90,0	92,8	92,2	66,7	44,8	29,5
495		90,3	93,8	92,3	67,6	45,3	30,2

В разных вариантах осуществления, капсулы с множеством частиц с модифицированным высвобождением имеют состав, по существу, соответствующий составу, приведенному в таблицах 16А и 16В. Каждая капсула из таблиц 16А и 16В содержит 200 мг или 100 мг (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в соотношении R:S 85:15, и разные количества полимерного покрытия для частиц. Как описано в данном документе, капсулы с множеством частиц получают путем объединения соответствующих количеств покрытых полимером частиц (R)-амисульприда и покрытых полимером частиц (S)-амисульприда внутри капсулы.

ТАБЛИЦА 16А

Композиции капсул с множеством частиц

Компонент	Функция	Партия C1A (10%)	Партия C1B (40%)	Партия C1C (40%)	Партия C1D (10%)
		мг	мг	мг	мг
(R)-амисульприд	АФИ	170,0	170,0	85,0	85,0
(S)-амисульприд	АФИ	30,0	30,0	15,0	15,0
Гидроксипропилцеллюлоза	Связующий агент	44,0	44,0	22,0	22,0
Микронизированный тальк	Смазывающий агент	44,4	44,4	22,2	22,2
Этилцеллюлоза	Полимерное	23,2	93,0	46,5	11,6

	покрытие				
Триэтилцитрат	Полимерное покрытие	5,5	22,3	11,2	2,8
Всего на капсулу		317,2	403,8	201,9	158,6
Желатиновые капсулы	Инкапсуляция	1 единица	1 единица	1 единица	1 единица

ТАБЛИЦА 16В

Композиции капсул с множеством частиц

Компонент	Функция	Партия С2А (22,5%)	Партия С2В (30%)
		мг	мг
(R)-амисульприд	АФИ	170,0	170,0
(S)-амисульприд	АФИ	30,0	30,0
Гидроксипропилцеллюлоза	Связующий агент	44,0	44,0
Микронизированный тальк	Смазывающий агент	44,4	44,4
Этилцеллюлоза	Полимерное покрытие	52,5	69,9
Триэтилцитрат	Полимерное покрытие	12,4	16,6
Всего на капсулу		353,3	374,9
Желатиновые капсулы	Инкапсуляция	1 единица	1 единица

ТАБЛИЦА 17

PSD частиц в составах партий С1В и С1С из таблицы 16А

Доля в процентах по размеру сита

Размер сита микроны	Частицы R-амисульприда Партия С1В и С1С (40%)	Частицы S-амисульприда Партия С1В и С1С (40%)
>500	0,0	0,1
>355	1,7	3,8
>250	22,0	30,7
>212	35,0	38,7
>180	17,4	14,4
>125	21,3	12,1
>90	2,4	0,2

>63	0,3	0,0
Основа/<75	0,0	0,0

Гранулометрический состав частиц, содержащих составы партии С1В и партии С1С из таблицы 16А, показан в таблице 17. Эти гранулометрические составы определяют с помощью анализа ситованием; частицы продавливаются через ряд сит из проволочной сетки (с номинальными размерами отверстий, как указано в столбце 1 таблицы 17), которые встряхивают для разделения частиц на отдельные диапазоны размеров.

Профили растворения *in vitro* составов на ФИГ. 4А и 4В получают с использованием лопастного устройства, по существу, в соответствии с описанным в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Dissolution. Устройство работает, как описано в Таблице 5 для данных растворения состава MR на ФИГ. 4А и 4В. Высвобождение амисульприда определяют из 1,5 мл проб, взятых из среды и анализируемых с помощью ВЭЖХ с колонкой Kinetex Biphenyl, 4,6×100 мм, 2,6 мкм (P/N: 00D-4622-E0) и УФ датчиком, установленным на 280 нм в моменты времени, указанные на чертежах. Данные, представленные на ФИГ. 4А и 4В, также представлены, соответственно, в таблицах 18А и 18В ниже.

ТАБЛИЦА 18А

Данные ФИГ. 4А (данные представляют % выделенного АФИ в зависимости от времени)

Время (часы)	Партия С1D (100 мг, 10%)	Партия С1А (200 мг, 10%)	Партия С1С (100 мг, 40%)	Партия С1В (200 мг, 40%)
0	0	0	0	0
0,5	71,2	73,2	11,8	14,9
1	84,2	82,7	22,3	26,1
1,5	100,9	95,7	33,8	35,4
2	97,9	95,3	36,2	39,0
3	98,7	96,3	41,4	45,4
4	99,0	97,1	46,7	50,8
6	99,2	97,8	54,5	59,7
8	99,9	98,7	62,7	67,1
10	99,3	99,1	68,9	73,0
12	99,8	99,4	74,4	78,0
18	100,0	100,0	85,3	87,4

ТАБЛИЦА 18В

Данные ФИГ. 4В (данные представляют % выделенного АФИ в зависимости от времени)

Время (часы)	Партия С2А (22,5%)	Партия С2В (30%)
0	0	0
0,5	28,6	14,2
1	46,8	26,0
1,5	66,1	35,8
2	76,1	39,9
3	87,6	47,5
4	93,4	54,0
6	98,0	64,2
8	99,9	72,2
10	100,6	77,9
12	101,2	82,1
18	101,6	90,3

В разных вариантах осуществления капсула с множеством частиц с модифицированным высвобождением имеет профиль растворения, по существу, аналогичный профилю растворения для партии С1А на ФИГ. 4А, партии С1В на ФИГ. 4А, партии С1С на ФИГ. 4А или партии С1D на ФИГ. 4А, при тестировании с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, по существу, как указано в таблице 5 и сопроводительном описании.

В разных вариантах осуществления капсула с множеством частиц с модифицированным высвобождением имеет профиль растворения, по существу, аналогичный профилю растворения для партии С2А на ФИГ. 4В, или партии С2В на ФИГ. 4В при тестировании с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, по существу, как указано в Таблице 5 и в сопроводительном описании.

Для изготовления описанных в данном документе капсул с модифицированным высвобождением можно использовать разные процедуры. Например, частицы (R)-амисульприда из таблицы 10, частицы (S)-амисульприда из таблицы 11 и частицы с покрытием по существу энантиомерно чистого (R)-амисульприда и частицы с покрытием по существу энантиомерно чистого (S)-амисульприда, использованные для изготовления капсул с модифицированным высвобождением из таблиц 16А и 16В, получают следующим образом. Не покрытые по существу энантиомерно чистые частицы (R)-амисульприда и не покрытые по существу энантиомерно чистые частицы (S)-амисульприда получают отдельно с использованием одинаковой методики, и покрывают отдельно для получения частиц с модифицированным высвобождением с использованием одинаковой методики.

Не покрытые частицы получают следующим образом. Активные фармацевтические ингредиенты ((R)-амисульприд и (S)-амисульприд) отдельно протирают с применением

мельницы с ситами, и связующий агент (гидроксипропилцеллюлозу) отдельно протирают с помощью просеивающего шейкера. Разделенные ингредиенты активных фармацевтических частиц, каждый по отдельности, объединяют с протертой гидроксипропилцеллюлозой и микронизированным тальком (смазывающим агентом), смешивают и затем гранулируют путем распыления очищенной воды во влажном грануляторе с высоким сдвигом для получения влажных частиц, и затем влажные частицы сушат в грануляторе с псевдооживленным слоем. Полученные сухие частицы просеивают с помощью просеивающего шейкера, чтобы получить частицы с немедленным высвобождением (IR). Полученные сухие частицы IR затем покрывают (каждый энантиомер отдельно), чтобы получить частицы с модифицированным высвобождением (MR) для каждого энантиомера.

Более конкретно, перед смешиванием активных фармацевтических ингредиентов ((R)-амисульприда и (S)-амисульприда) с разными наполнителями с образованием гранул, (R)-амисульприд и (S)-амисульприд протирают отдельно. Для протираания используют мельницу Powrex (Quadro) Co QC-194S, оборудованную рабочим колесом с круглым стержнем и ситом с круглыми отверстиями, имеющим размер сит 1,143 мм, и крыльчатка работает с низкой скоростью вращения  $743 \text{ мин}^{-1}$ . Гидроксипропилцеллюлозу протирают с использованием просеивающего шейкера ПДА (ES-65), с ситом 150 мм ф и ситами с размером ячеек 150 мкм и 500 мкм, при вращении встряхивающего уровня со скоростью 230 оборотов в минуту и обстукиванием при 130 оборотах в минуту, и общее время просеивания составляет 10 минут.

Гранулирование производят с использованием гранулятора Powrex FM-VG-05 (общая емкость: 5 л), оснащенного лопастями прямого типа  $35^\circ$  (вращающимися со скоростью 400 об/мин), поперечными шнеками 60 мм x 3 пластинами (вращающимися со скоростью 3000 об/мин), давления уплотняющего воздуха 20 Нл/мин (лопасть), 20 Нл/мин (поперечный винт), пистолета-распылителя с двухлоточной форсункой (с размером сопла 0,5 мм ВД, длиной от кончика отверстия до воздушной головки 0,5 мм и работающего со скоростью распыления 4 г/мин, давлением распыляемого воздуха 0,08 МПа. Должно быть понятно, что может быть установлен кожух для контроля температуры, требуемый для разных стадий процесса.

Процедура гранулирования следующая. Тальк добавляют в контейнер гранулятора и перемешивают в течение 1 минуты. Просеянную гидроксипропилцеллюлозу в нужной пропорции добавляют к протертому АФИ ((R)-амисульприду или (S)-амисульприду) в пластиковом пакете и быстро перемешивают. Полученную смесь добавляют в контейнер гранулятора (содержащий тальк) и перемешивают в течение 3 минут. Затем запускают распыляемый связующий агент (очищенную воду) и распыляют в следующих количествах и смешивают в следующих одиннадцати аликвотах: аликвота 1 распыляют 50 г; аликвота 2 распыляют 50 г; аликвота 3 распыляют 25 г; аликвота 4 распыляют 0 г (перемешивают в течение 5 мин); аликвота 5 распыляют 15 г; аликвота 6 распыляют 0 г (перемешивают в течение 5 мин); аликвота 7 распыляют 15 г; аликвота 8 распыляют 0 г (перемешивают в

течение 5 мин); аликвота 9 распыляют 0 г (перемешивают в течение 3 мин); аликвота 10 распыляют 0 г (перемешивают в течение 2 мин); и аликвота 11 распыляют 0 г (перемешивают в течение 2 минут). После распыления, все гранулы в контейнере, включая гранулы, прилипшие к поверхности контейнера, лопастям, поперечному винту и крышке, соскребают и повторяют стадии распыления и смешивания для 11 аликвоты и соскабливания. Как упоминалось ранее, следует понимать, что этот процесс выполняют отдельно для каждого из АФИ ((R)-амисульприд и (S)-амисульприд), то есть данная партия содержит по существу только один энантиомер амисульприда.

После гранулирования полученные частицы сушат с использованием Powrex FD-MP-01 (общая емкость: 0,6-3 л), работающего с потоком воздуха на входе 0,79-0,91 м<sup>3</sup>/мин и температурой воздуха на входе 80°C. Влажные частицы добавляют в контейнер и начинают сушку. Сушку прекращают, когда температура выходящего воздуха достигает 40°C, и твердые частицы тестируют на потерю воды; потери при сушке (LOD) не должны превышать 2,0%.

Высушенные частицы затем просеивают (отдельно для каждого энантиомера) с использованием просеивающего шейкера ПДА (ES-65), с ситом 150 мм ф и ситами с размеров ячеек 106 мкм и 500 мкм, при вращении встряхивающего уровня со скоростью 230 об/мин, скорости выпуска 130 об/мин, общем времени просеивания 10 минут. Затем на полученные частицы с немедленным высвобождением наносят покрытие для получения частиц MR.

В частности, частицы IR одного энантиомера покрывают на аппарате для газовой суспензии/псевдооживленного слоя Powrex/FD-MP-01/SPC (общая емкость: 0,6-3 л) партиями по 650 г, сконфигурированном с потоком входящего воздуха 0,77-0,94 м<sup>3</sup>/мин, SPC импульсным давлением воздуха 0,2 МПа, пистолетом-распылителем с двухлоточной форсункой (с диаметром сопла пистолета-распылителя 1,2 мм ВД, длиной от кончика форсунки до воздушной головки 2,0 мм и работающим со скоростью распыления 4 г/мин, при давлении распыляемого воздуха 0,2 МПа) и с предварительным нагревом для обеспечения начальной температуры на входе 67°C и целевой температуры на выходе 38°C, что соответствует диапазону 36-40°C. После предварительного нагрева в контейнер добавляют частицы IR определенного энантиомера и начинают грануляцию и распыление. Количество покрытия контролируют (при необходимости) по массе, и гранулятор останавливают, когда распыляемое количество достигает желаемого уровня покрытия. Как упоминалось ранее, следует понимать, что этот процесс выполняют отдельно для каждого из АФИ ((R)-амисульприда и (S)-амисульприда), то есть данная партия содержит по существу только один энантиомер амисульприда.

Затем покрытые частицы сушат с применением печи ТАВАI/perfect PH-400 (сушилки с прямым нагревом, статическим твердым слоем с лотком и тележками), работающей при 60°C, с металлическим лотком и слоем твердых частиц толщиной 1,5 см на лотке, и сушат 18 часов. После сушки частицы вручную просеивают через сито 500 мкм.

**(R)-(+)-амисульприд и (S)-(-)-амисульприд**

Композиции с модифицированным высвобождением содержат неравные смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда.

В разных вариантах осуществления энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду или его фармацевтически приемлемым солям находится в диапазоне от примерно 65:35 до примерно 90:10 по массе свободного основания, или примерно: 65:35, 66:34, 67:33, 68:32, 69:31, 70:30, 71:29, 72:28, 73:27, 74:26, 75:25, 76:24, 77:23, 78:22, 79:21, 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10 по массе свободного основания. В разных вариантах осуществления, соотношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей составляет 85:15 по массе. В разных вариантах осуществления, общее комбинированное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет примерно 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг или 1000 мг. В разных вариантах осуществления изобретения, при однократном введении или при введении в течение курса лечения, общее комбинированное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет примерно от 50 до 1000 мг или примерно 200-750 мг.

В разных вариантах осуществления, соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду или его фармацевтически приемлемых солей находится в соотношении, эффективном для обеспечения у субъекта после введения: занятости дофаминовыми рецепторами D<sub>2</sub> от примерно 20% до примерно 60%; и уменьшения времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося, например, одним или несколькими из: (а) уменьшением времени REM сна на величину больше, чем примерно 10 минут; (b) латентностью до REM сна на величину больше, чем примерно 20 минут, или (с) уменьшением общего времени REM сна относительно общего времени сна, на величину, превышающую примерно 5%.

В разных вариантах осуществления, общее комбинированное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда достаточно, чтобы вызвать уменьшение времени сна с быстрым движением глаз (REM) на величину от примерно 15 минут до примерно 60 минут.

В разных вариантах осуществления, относительные количества R- и S-амисульприда выбирают таким образом, чтобы при высвобождении из фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением занятость D<sub>2</sub> составляла от примерно 20% до примерно 60%. Занятость выше примерно 65% связана с побочными эффектами. Принимая во внимание нежелательные явления, в некоторых вариантах осуществления, количество изомера S в композиции не должно превышать количество, необходимое для достижения примерно 60% или примерно 50% занятости D<sub>2</sub> при высвобождении из фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, количество S-амисульприда должно быть минимальным для

достижения от примерно 20% до примерно 25% занятости  $D_2$ . В некоторых вариантах осуществления, количество S-амисульприда должно быть минимальным для достижения от примерно 25% до примерно 30% занятости  $D_2$ .

Занятость дофаминовым рецептором  $D_2$  размещение рецептора может быть измерена, например, с помощью  $D_2$  позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) мозга человека через среднюю занятость, наблюдаемую в группе людей, достаточной, чтобы обеспечить статистическую значимость результата. Уменьшение REM сна можно измерить, например, с помощью полисомнографии (PSG) у людей через среднее ингибирование, наблюдаемое в группе людей, достаточной, чтобы обеспечить статистическую значимость результата.

В разных вариантах осуществления, количество введенного R-амисульприда после высвобождения из композиции с модифицированным высвобождением, должно быть достаточным для достижения сокращения времени, которое пациент проводит в фазе REM сна на, по меньшей мере, от примерно 10 минут до примерно 45 минут, от примерно 15 минут до 30 минут или от примерно 18 минут до примерно 31 минуты.

Дозирование (S)-(-)-амисульприда после высвобождения из композиции с модифицированным высвобождением должно быть достаточным для достижения уровня занятости  $D_2$  от примерно 20% до примерно 60% для достижения желаемого терапевтического эффекта с уменьшением побочных эффектов. При уровнях от примерно 70% до примерно 75%, нежелательные явления возникают с возрастающей частотой и серьезностью. Более высокие уровни дозирования для достижения большей занятости  $D_2$  могут использоваться, если пациент не испытывает неприемлемого уровня нежелательных явлений. Типичные суточные дозы (S)-(-)-амисульприда составляют от примерно 5 мг до примерно 150 мг, от примерно 10 мг до примерно 150 мг или от примерно 15 мг до примерно 100 мг, или в разных вариантах осуществления, суточная доза составляет от примерно 20 мг до примерно 35 мг. Все дозы указаны для свободного основания. Дозы можно вводить в виде разовой суточной дозы или разделенных доз.

Типовые суточные дозы свободного основания (R)-(+)-амисульприда составляют от примерно 50 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 300 мг или от примерно 130 мг до примерно 180 мг. Все дозы указаны для свободного основания. Дозы можно вводить в виде разовой суточной дозы или разделенных доз.

В разных вариантах осуществления, соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей находится в соотношении, эффективном для предоставления субъекту после введения ингибирования активности дофамина  $D_2$  и активности серотонина 5-НТ<sub>7</sub> у указанного субъекта, так что отношение константы ингибирования серотонинового рецептора 5-НТ<sub>7</sub> к константе ингибирования дофаминового рецептора  $D_2$  находится в диапазоне от примерно 2 до примерно 6, от примерно 3 до примерно 5 или примерно 4.

В разных вариантах осуществления, константа ингибирования дофаминового

рецептора  $D_2$  находится в диапазоне от примерно 11 нМ до примерно 20 нМ, и константа ингибирования серотонинового рецептора 5-НТ<sub>7</sub> находится в диапазоне от примерно 40 нМ до примерно 85 нМ. В разных вариантах осуществления, константа ингибирования дофаминового рецептора  $D_2$  находится в диапазоне от примерно 15 нМ до примерно 20 нМ, и константа ингибирования серотонинового рецептора 5-НТ<sub>7</sub> находится в диапазоне от примерно 50 нМ до примерно 80 нМ. В разных вариантах осуществления, константа ингибирования дофаминового рецептора  $D_2$  составляет примерно 17 нМ, и константа ингибирования серотонинового рецептора 5-НТ<sub>7</sub> составляет примерно 66 нМ.

В разных вариантах осуществления, когда соотношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей эффективно для обеспечения у субъекта после введения ингибирования активности дофамина  $D_2$  и активности серотонина 5-НТ<sub>7</sub> у указанного субъекта, таково что отношение константы ингибирования серотонинового рецептора 5-НТ<sub>7</sub> к константе ингибирования дофаминового рецептора  $D_2$  находится в диапазоне от примерно 2 до примерно 6, и в разных вариантах осуществления, от примерно 3 до примерно 5; отношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей по массе составляет: примерно 80:20, примерно 81:19, примерно 82:18, примерно 83:17, примерно 84:16, примерно 85:15, примерно 86:14, примерно 87:13, примерно 88:12, примерно 89:11 или примерно 90:10; и в разных вариантах осуществления, примерно 85:15 по массе свободного основания.

В разных вариантах осуществления, соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду в течение курса лечения составляет примерно 85:15 по массе, курс лечения является ежедневным, и общее количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет 200 мг или 400 мг за курс лечения.

В разных вариантах осуществления, общее комбинированное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда в фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением, однократно вводимой субъекту или вводимой субъекту в течение курса лечения, является достаточным для обеспечения занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$  от примерно 20% до примерно 60%; и уменьшения времени сна с быстрым движением глаз (REM), характеризующегося, например, одним или несколькими из: (a) уменьшением времени REM сна на величину больше, чем примерно 10 минут; (b) латентностью до REM сна на величину больше, чем примерно 15 минут, или (c) уменьшением общего времени REM сна по сравнению с общим временем сна, на величину, превышающую примерно 5%.

В разных вариантах осуществления, соотношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей эффективно для обеспечения занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$  от примерно 30% до примерно 50%.

В разных вариантах осуществления, соотношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей эффективно для обеспечения одного или нескольких из: (i) уменьшения фазы REM сна на величину более чем примерно 10 минут; (ii) уменьшения фазы REM сна на величину более чем примерно на

20 минут; (iii) уменьшение фазы REM сна на величину от примерно 15 до примерно 45 минут; и (iv) уменьшение фазы REM сна на величину от примерно 15 минут до примерно 30 минут.

В разных вариантах осуществления, соотношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей эффективно для обеспечения одного или нескольких из: (i) уменьшения общего времени REM сна относительно общего времени сна на величину больше примерно 5%; (ii) уменьшение общего времени REM сна по сравнению с общим временем сна на величину более чем примерно 6,5%; и (iii) уменьшение общего времени REM сна по сравнению с общим временем сна на величину более чем примерно 8%.

В разных вариантах осуществления, комбинированное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет примерно: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг или 1000 мг по массе свободного основания.

В разных вариантах осуществления, комбинированное количество (R)-амисульприда и (S)-амисульприда составляет примерно: 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг или 1000 мг по массе свободного основания, и где отношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей по массе составляет примерно: 65:35, 66:34, 67:33, 68:32, 69:31, 70:30, 71:29, 72:28, 73:27, 74:26, 75:25, 76:24, 77:23, 78:22, 79:21, 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11 или 90:10; и в разных вариантах осуществления, 85:15 по массе свободного основания.

### **Способы лечения**

Лекарственные средства и композиции с модифицированным высвобождением могут быть использованы для лечения и/или использования для производства лекарственного средства для лечения психиатрического расстройства у субъекта, неврологического расстройства у субъекта или как неврологического расстройства, так и психиатрического расстройства, где расстройство включает, но не ограничено ими, одно или несколько из расстройства настроения, биполярного расстройства (BPD), депрессии, биполярной депрессии, больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа, клинической депрессии (MDD), в качестве дополнительного лечения клинической депрессии; клинической депрессии со смешанными признаками (MDD-MF), терапевтически резистентной депрессии (TRD), шизофрении, отрицательных симптомов шизофрении и шизоаффективного расстройства.

В разных аспектах и вариантах осуществления, представлен способ лечения психиатрического расстройства у субъекта, включающий введение субъекту композиции с

модифицированным высвобождением в твердой пероральной дозированной форме, содержащей амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В разных вариантах осуществления, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов включают один или несколько агентов пролонгированного высвобождения. В разных вариантах осуществления, психиатрическим расстройством является биполярное расстройство и/или депрессия, ассоциированная с биполярным расстройством. Отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей может находиться в диапазоне от примерно 65:35 до примерно 90:10, от примерно 80:20 до примерно 88:12 или примерно 85:15 по массе свободного основания; и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов. В разных вариантах осуществления, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов включают один или несколько агентов пролонгированного высвобождения.

В разных вариантах способа лечения:

(1) композицию с модифицированным высвобождением вводят в количествах от примерно 200 мг до примерно 400 мг амисульприда в день по массе свободного основания в виде твердой пероральной дозированной формы, и в разных вариантах осуществления, один раз в сутки; и/или

(2) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции в течение периода времени 12 часов после введения: (a) менее чем примерно 0,45 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (b) менее примерно 0,30 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (c) менее примерно 0,20 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (d) менее примерно 0,15 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (e) менее примерно 0,10 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (f) менее примерно 0,05 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; или (g) менее примерно 0,02 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; и/или

(3) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции в течение периода времени 12 часов после введения: (a) менее чем примерно 10 миллисекунд (мс); (b) менее примерно 9 миллисекунд (мс); (c) менее примерно 8 миллисекунд (мс); (d) менее примерно 7 миллисекунд (мс); (e) менее примерно 6 миллисекунд (мс); или (f) менее примерно 5 миллисекунд (мс); и/или

(4) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции в течение периода времени 12 часов после введения, которое, по сравнению с сопоставимым составом с немедленным высвобождением, составляет: (a) по меньшей мере, примерно на 75% меньше чем у указанной композиции с немедленным

высвобождением; (b) по меньшей мере, примерно на 65% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; (c) по меньшей мере, примерно на 60% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; (d) по меньшей мере, примерно на 55% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; или (e) по меньшей мере, примерно на 50% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; и/или

(5) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает примерно через 27 часов после указанного введения среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  от примерно 20% до примерно 60%; и/или

(6) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции, которая по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, составляет (a) не менее 85% занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$  для указанной композиции с немедленным высвобождением; (b) по меньшей мере, 90% занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$  для указанной композиции с немедленным высвобождением; или (c) по меньшей мере, 95% занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$  для указанной композиции с немедленным высвобождением; и/или

(7) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает, по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, (A) среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции примерно через 27 часов после введения, которая составляет, по меньшей мере, 85% занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$  для указанной композиции с немедленным высвобождением, (B) Стах амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 80% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; и (C) AUC от 0 до 24 часов ( $AUC_{0-24}$ ) после введения амисульприда, которая составляет (a) менее примерно 80% от  $AUC_{0-24}$  указанной композиции с немедленным высвобождением; и/или

(8) твердая пероральная дозированная форма, при тестировании на растворение с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro* с имитацией желудочно-кишечного тракта, описанного в таблице 5, высвобождает (a) менее примерно 40% амисульприда через 1 час, более примерно 20% и менее более примерно 60% амисульприда через 3 часа и более примерно 30% и менее 100% амисульприда через 6 часов; (b) менее примерно 30% амисульприда через 1 час, более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа и более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через 6 часов; (c) менее примерно 20% амисульприда через 1 час, более примерно 20% и менее примерно 50% амисульприда через 3 часа и более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через 6 часов; (d) более примерно 30% и менее примерно 50% амисульприда через 6 часов; (e) примерно от 30% до 75% амисульприда через примерно 3 часа и более примерно 75% амисульприда примерно через 12 часов; или

(f) более чем примерно 75% амисульприда примерно через 6 часов; и/или

(9) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов эффективна для минимизации колебаний амисульприда между  $C_{min}$  и  $C_{max}$ ; и/или

(10) композиция с модифицированным высвобождением, используемая для лечения психиатрического расстройства, эффективна для минимизации разницы между  $C_{min}$  и  $C_{max}$  амисульприда по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей композицию из Таблицы 25 и такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, где значение  $C_{min}$  равно примерно 9 часам после введения; и/или

(11) композиция с модифицированным высвобождением, используемая при лечении психиатрического расстройства, эффективна для минимизации разницы между  $C_{min}$  и  $C_{max}$  амисульприда по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей композицию из Таблицы 25 и такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, где значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  определяют в течение примерно 9 часов после введения; и/или

(12) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов эффективна для обеспечения отношения  $C_{max}/C_{min}$  амисульприда, которое составляет менее примерно 2, менее примерно 1,9 или менее примерно 1,8, где значение  $C_{min}$  берут примерно через 9 часов после введения, где в разных вариантах осуществления, значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  являются средними геометрическими значениями для популяции; и/или

(13) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов эффективна для обеспечения соотношения  $C_{max}/C_{min}$  амисульприда в популяции, которое составляет менее примерно 2, менее примерно 1,9 или менее примерно 1,8, где значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  определяют примерно через 9 часов после введения, где в разных вариантах осуществления, значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  являются средними геометрическими значениями для популяции; и/или

(14) когда композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов (i) площадь под кривой (AUC) концентрации в плазме крови в зависимости от времени действия амисульприда от введения до  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) составляет менее примерно 19%, менее примерно 18%, менее примерно 17%, менее примерно 16%, менее примерно 15%, менее примерно 14%, менее примерно 13% или менее примерно 12% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); и (ii)  $T_{max}$  амисульприда составляет от примерно 4 до примерно 6 часов после введения; и/или

(15) когда композицию с модифицированным высвобождением вводят популяции субъектов (i) площадь под кривой (AUC) концентрации в плазме крови в зависимости от времени амисульприда от введения до  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) составляет менее примерно 17%, менее примерно 16%, менее примерно 15%, менее примерно 14%, менее примерно 13%

или менее примерно 12% площади под кривой от введения до «бесконечности» ( $AUC_{0-\infty}$ ), и (ii)  $T_{max}$  амисульприда составляет от примерно 4 до примерно 6 часов после введения; и/или

(16) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает профиль концентрации в плазме, по существу, такой же, как профиль партии 4Z на ФИГ. 22В, партии 4Z на ФИГ. 22F, партии 3Z на ФИГ. 22С, партии 3Z на ФИГ. 22Н, партии 3Z на ФИГ. 22J, партии 3Z с субъектами в сытом состоянии на ФИГ. 22I, партии 3Z в сытом состоянии на ФИГ. 22D; и/или

(17) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает профиль концентрации в плазме, по существу, такой же, как профиль партии 5Z на ФИГ. 22G или партии 6Z на ФИГ. 22K; и/или

(18) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 75%, 70%, 65%, 60%, 55% или 50% от  $C_{max}$ , достигаемой для композиции с немедленным высвобождением, описанной в таблице 25 и имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и композиция с модифицированным высвобождением; и/или

(19) композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает (i) когда указанное введение составляет примерно 200 мг в сутки, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  в популяции (a) менее примерно 350 нг/мл; (b) менее примерно 300 нг/мл; или (c) менее примерно 250 нг/мл; и/или (ii) когда указанное введение составляет примерно 400 мг в сутки, среднее геометрическое значение  $C_{max}$  в популяции составляет (a) менее чем примерно 500 нг/мл; (b) менее примерно 475 нг/мл; или (c) менее примерно 450 нг/мл; и/или

(20) композиция с модифицированным высвобождением содержит примерно 200 мг общего амисульприда и при введении популяции субъектов вызывает максимальное удлинение интервала QT в течение 12 часов после введения: (a) менее примерно 10 миллисекунд (мс); (b) менее примерно 9 миллисекунд (мс); (c) менее примерно 8 миллисекунд (мс); (d) менее примерно 7 миллисекунд (мс); (e) менее примерно 6 миллисекунд (мс); или (f) менее примерно 5 миллисекунд (мс); и/или

(21) композиция с модифицированным высвобождением содержит примерно 200 мг общего амисульприда и при введении популяции субъектов вызывает удлинение интервала QT при средней геометрической  $C_{max}$ , которое составляет: (a) менее примерно 10 миллисекунд (мс); (b) менее примерно 9 миллисекунд (мс); (c) менее примерно 8 миллисекунд (мс); (d) менее примерно 7 миллисекунд (мс); (e) менее примерно 6 миллисекунд (мс); или (f) менее примерно 5 миллисекунд (мс).

В разных вариантах осуществления, расстройством является одно или несколько из расстройства настроения, биполярного расстройства (BPD), депрессии, биполярной депрессии, клинической депрессии (MDD), в качестве дополнительного лечения клинической депрессии, клинической депрессии со смешанными признаками (MDD-MF),

терапевтически резистентной депрессии (TRD), шизофрении, отрицательных симптомов шизофрении и шизоаффективного расстройства. В разных вариантах осуществления, представлены лекарственные средства и способы лечения эпизодов клинической депрессии, связанных с биполярным расстройством I.

### **Цикл лечения**

Следует понимать, что композиции с модифицированным высвобождением могут вводиться в течение цикла лечения в виде одной стандартной дозированной формы, содержащей как (R)-амисульприд, так и (S)-амисульприд энантиомеры, в отдельных стандартных дозированных формах с модифицированным высвобождением, содержащих только один из энантиомеров амисульприда или их комбинации. Например, в разных вариантах осуществления, (R)-амисульприд или его фармацевтически приемлемая соль и (S)-амисульприд или его фармацевтически приемлемая соль вводятся отдельно во время цикла лечения.

Кроме того, следует понимать, что введение некоторого количества амисульприда в течение цикла лечения может осуществляться по схеме множественных доз. Например, в разных вариантах осуществления, схема множественного дозирования включает дозирование двух или нескольких стандартных дозированных форм с модифицированным высвобождением по существу одновременно; дозирование двух или нескольких стандартных дозированных форм с модифицированным высвобождением последовательно; дозирование двух или нескольких стандартных дозированных форм с модифицированным высвобождением с определенным временным промежутком друг от друга, в разных вариантах осуществления, в пределах от 4 до 48 часов друг от друга; и их комбинации.

Например, в разных вариантах осуществления, цикл лечения составляет два дня, где общее количество дозировки S-энантиомера дается один раз за цикл лечения (например, для поддержания занятости D<sub>2</sub> на терапевтических уровнях), и общее количество дозировки R-энантиомера дается до трех раз в сутки (например, до шести раз за цикл лечения с примерно равными интервалами), в разных вариантах осуществления, в примерно равных дозированных количествах на дозу (например, для поддержания желаемых уровней в плазме и оказания эффектов 5-HT<sub>7</sub> в течение всех суток).

В разных вариантах осуществления, цикл лечения является ежедневным, и введение происходит: (a) один раз в сутки; (b) два раза в сутки; (c) три раза в сутки; или (d) четыре раза в сутки. В разных вариантах осуществления цикл, лечения составляет каждые два дня.

В разных вариантах осуществления, энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду в части соотношения композиций с модифицированным высвобождением в течение цикла лечения составляет примерно 85:15 по массе свободного основания, цикл лечения является ежедневным, и общее количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет примерно 200 мг за цикл лечения.

В разных вариантах осуществления, энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду в течение цикла лечения составляет примерно 85:15 по массе свободного основания, цикл лечения является ежедневным и общее количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда составляет примерно 400 мг за цикл лечения.

#### **Полиморфы/кристаллические формы**

Следует понимать, что в разных вариантах осуществления один или оба энантиомерных амисульприда, используемые в разных композициях, составах, способах и лекарственных средствах, представляют собой кристаллическую форму свободного основания энантиомерного амисульприда кристаллической формы А и формы А', как описано на ФИГ. 11А-11С и 12А-12D. В разных вариантах осуществления, (R)-(+)-амисульприд является кристаллическим (R)-(+)-амисульпридом кристаллической формы А; (S)-(-)-амисульприд является кристаллическим (S)-(-)-амисульпридом кристаллической формы А' или и тем, и другим.

В разных вариантах осуществления энантиомерный амисульприд представлен с одной или несколькими из высокой чистоты полиморфа, хиральной чистоты и химической чистоты.

В разных вариантах осуществления (R)-(+)-амисульпридом является кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической формы А и имеет химическую чистоту более примерно 95%; (S)-(-)-амисульпридом является кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической формы А' и имеет химическую чистоту более 95%, или (R)-(+)-амисульпридом является кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической формы А, имеющий химическую чистоту более 95%, и (S)-(-)-амисульпридом является кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической формы А', имеющий химическую чистоту более чем примерно 95%.

В разных вариантах осуществления, кристаллические формы настоящего изобретения обладают несколькими полезными физическими свойствами. Например, в отличие от кристаллических форм (S)-амисульприда D-тарtrate, кристаллические формы (R)-амисульприда формы А и (S)-амисульприда формы А' по существу негигроскопичны, демонстрируя изменение максимальной массы менее 0,5% в изотермах сорбции воды при 25°C, сканированных при 0-95% относительной влажности, по данным способа динамической сорбции паров (ДСП), в то время как кристаллический (S)-амисульприд D-тарtrate оказался очень гигроскопичным, демонстрируя 52±9% (n=4, σ=18,25) максимальное изменение массы в изотермах сорбции воды при 25°C, сканированных при 0-95% относительной влажности, по данным ДСП.

Аббревиатура «ДСК» относится к дифференциальной сканирующей калориметрии, аббревиатура ПРД относится к порошковой рентгеновской дифракции, аббревиатура ЯМР относится к ядерному магнитному резонансу, аббревиатура ДСП относится к динамической сорбции пара, аббревиатура ВЭЖХ относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии и аббревиатура ГХ относится к газовой хроматографии. Сокращения (R)-(+)-амисульприд и (R)-амисульприд относятся к R-4-амино-N-[(1-этил-2-

пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамиду. Сокращения (S)-(-)-амисульприд и (S)-амисульприд относятся к S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамиду.

Используемый в данном документе термин «чистота полиморфа» относится к % масс., который составляет указанная форма полиморфа. Например, когда кристаллическая форма A (R)-амисульприда характеризуется как имеющая чистоту полиморфа более 95%, это означает, что более 95% по массе вещества составляет кристаллический (R)-амисульприд формы A и менее 5% по массе составляет любая другая полиморфная или аморфная форма (R)-амисульприда.

Используемые в данном документе термины «хиральная чистота» и «энантиомерная чистота» используются взаимозаменяемо и относятся к % масс., который составляет указанный энантиомер. Например, когда вещество, содержащее (R)-амисульприд (такое как соединение или кристалл), характеризуется как имеющее хиральную чистоту более 90%, это означает, что более 95% по массе амисульприда в веществе представляет собой (R)-амисульприд, и менее 5% масс. составляет любая другая энантиомерная форма амисульприда.

Используемый в данном документе термин «химическая чистота» относится к % масс., который составляет указанное химическое соединение, включая указанную форму полиморфа. Например, когда кристаллическая форма A амисульприда характеризуется как имеющая химическую чистоту более 95%, это означает, что более 95% по массе вещества составляет кристаллическая форма A амисульприда и менее 5% по массе составляет другое соединение, включая другие полиморфы.

Например, когда кристаллический (R)-амисульприд формы A характеризуют как имеющий химическую чистоту более 99% и хиральную чистоту более 97%, это означает, что более 97% по массе вещества составляет энантиомерная форма (R)-амисульприда формы A, и менее 3% масс. составляет любой другой энантиомер амисульприда, причем более 99% масс. вещества составляет амисульприд и менее 1% масс. составляют другие соединения. Например, когда кристаллический (R)-амисульприд формы A характеризуется как имеющий химическую чистоту более 99%, хиральную чистоту более 97% и чистоту полиморфа более 95%, это означает, что более 95% по массе вещества составляет кристаллический (R)-амисульприд формы A, и менее 5% по массе составляет любая другая полиморфная или аморфная форма (R)-амисульприда, более 97% по массе вещества составляет энантиомерная форма (R)-амисульприда, и менее 3% по массе составляет любой другой энантиомер амисульприда, и более 99% по массе вещества составляет амисульприд и менее 1% по массе составляют другие соединения.

Химическая чистота может быть охарактеризована с использованием ряда традиционных аналитических методов, включая, помимо прочего, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и газовую хроматографию (ГХ). Хиральная чистота (также известная как энантиомерная чистота) может быть охарактеризована с использованием ряда традиционных аналитических методов, включая, но не

ограничиваясь этим, хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). Содержание воды можно охарактеризовать с использованием ряда традиционных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь ими, кулометрическим титрованием.

Например, в разных вариантах осуществления, кристаллический (R)-амисульприд формы А, кристаллический (S)-амисульприд формы А' или оба они представлены в качестве активных ингредиентов, которые имеют чистоту полиморфа более чем примерно 90%, чистоту полиморфа более чем примерно 95%, чистоту полиморфа более чем примерно 97%, чистоту полиморфа более чем примерно 99%, чистоту полиморфа более чем примерно 99,5%, чистота полиморфа более чем примерно 99,7%, или чистоту полиморфа более чем примерно 99,9%.

Например, в разных вариантах осуществления кристаллический (R)-амисульприд формы А, кристаллический (S)-амисульприд формы А' или оба они представлены в качестве активных ингредиентов, которые имеют химическую чистоту более чем примерно 95%, химическую чистоту более чем примерно 97%, химическую чистоту более чем примерно 99%, химическую чистоту более чем примерно 99,5%, химическую чистоту более чем примерно 99,7% или химическую чистоту более чем примерно 99,9%. В разных вариантах осуществления, представлены кристаллический (R)-амисульприд формы А, кристаллический (S)-амисульприд формы А' или оба, которые содержат менее чем примерно 8000 ч./млн. остаточных растворителей, менее чем примерно 6000 ч./млн. остаточных растворителей, менее чем примерно 4000 ч./млн остаточных растворителей, менее чем примерно 2000 ч./млн остаточных растворителей, менее чем примерно 1000 ч./млн остаточных растворителей, менее чем примерно 800 ч./млн остаточных растворителей или менее чем примерно 500 ч./млн остаточных растворителей.

### **Расстройства**

В Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Ed., далее «DSM-5», опубликованном American Psychiatric Association в 2013 году и включенном в данный документ посредством ссылки, представлена стандартная диагностическая система, на которую полагаются специалисты для диагностики разных заболеваний и расстройств.

В разных аспектах, заболевание или расстройство, которое лечат лекарственными средствами и способами, включает одно или несколько из психиатрического расстройства; расстройства настроения; депрессивного расстройства; биполярного расстройства; биполярной депрессии (например, серьезных депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа), шизофрении; шизоаффективного расстройства; тревожного расстройства; обсессивно-компульсивного расстройства; нарушений поведения, связанных с нейрокогнитивным расстройством; расстройств поведения; неврологических расстройств; расстройств движения, вызванных приемом лекарственных средств; и двигательного расстройства.

В разных вариантах осуществления, неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является одно или несколько из расстройства

настроения, биполярного расстройства (BPD), депрессии, биполярной депрессии, больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа, клинической депрессии (MDD), в качестве дополнительного лечения клинической депрессии, клинической депрессии со смешанными признаками (MDD-MF), терапевтически резистентной депрессии (TRD), шизофрении, негативных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии (TRD) и шизоаффективного расстройства.

В разных вариантах осуществления, неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство выбрано из психоза, включая шизофрению (параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство, вызванное общим медицинским состоянием, и психотическое расстройство, вызванное веществами или лекарственными средствами (например, фенциклидином, кетамин и другими диссоциативными анестетиками, амфетамином и другими психостимуляторами и кокаином), психоз, психоз, связанный с аффективными расстройствами, кратковременный реактивный психоз, шизоаффективный психоз, расстройства «шизофренического спектра», такие как шизоидные или шизотипические расстройства личности, или заболевания с ассоциированным психозом (например, клиническая депрессия, маниакально-депрессивное (биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и синдром посттравматического стресса), включая как положительные, так и отрицательные, и когнитивные симптомы шизофрении и других психозов; тревожных расстройств, включая острое стрессовое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и родственные расстройства, включая дисморфическое расстройство тела, расстройство накопления, трихотилломанию и расстройство эксфолиации, паническую атаку, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство разлуки, социальную фобию, специфическую фобию, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и тревогу, связанную с общим заболеванием; расстройств, связанных с психоактивными веществами, и аддиктивного поведения (включая делирий, вызванный психоактивными веществами, персистирующую деменцию, персистирующее амнестическое расстройство, психотическое расстройство или тревожное расстройство; толерантность, зависимость или отмену веществ, включая алкоголь, амфетамины, каннабис, кокаин, галлюциногены, ингалянты, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные, снотворные или анксиолитики); расстройств пищевого поведения, таких как ожирение, нервная булимия, поедание несъедобного и компульсивные расстройства пищевого поведения; биполярных расстройств, включая биполярную депрессию, биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, циклотимическое расстройство, биполярные и родственные расстройства, вызванные психоактивными веществами/лекарственными средствами, биполярное и

родственное расстройство, вызванное другим заболеванием, другое конкретное биполярное и родственное расстройство и неуточненное биполярное и родственные расстройства; депрессивных расстройств, включая, но не ограничиваясь ими, униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, атипичную депрессию, кататоническую депрессию, депрессию пожилого возраста, эндогенную депрессию, меланхолическую депрессию, перинатальную депрессию, ситуативную депрессию, хроническую депрессию, биполярную депрессию, клиническую депрессию (MDD) в качестве дополнительного лечения MDD, клиническую депрессию с тревожным дистрессом, MDD со смешанными признаками (MDD-MF), MDD с меланхолическими признаками, MDD с атипичными признаками, MDD с психотическими признаками, гармонизирующими настроение, MDD с психотическими признаками, не гармонизирующими настроение, MDD с кататонией, с околородовым началом, MDD с сезонным характером, терапевтически резистентную депрессию (TRD) и стойкое депрессивное расстройство (дистимию), и связаны с подавленным настроением (грустью), плохой концентрацией внимания, бессонницей, утомляемостью, нарушениями аппетита, чрезмерным чувством вины и мыслями о самоубийстве, предменструальным синдромом (PMS) и предменструальным дисфорическим расстройством (PDD), расстройствами настроения, вызванными общим медицинским состоянием, и расстройствами настроения, вызванными употреблением психоактивных веществ; и расстройствами сна, включая бессонницу, нарушение сна, смену часовых поясов, гиперсомнию, катаплексию, апноэ во сне, обструктивное апноэ во сне, расстройство поведения во время REM сна, синдром беспокойных ног, расстройство периодических движений конечностей, нарушения циркадного ритма сна, расстройство дисания, лунатизм, ночь страха, ночное недержание мочи, нарушение сна с быстрым движением глаз, нарушение сна при сменной работе, чрезмерную дневную сонливость, нарушение сна и бодрствования не в течение суток, сонный паралич и нарколепсию.

Психиатрическими расстройствами являются патологические состояния мозга, характеризующиеся идентифицируемыми симптомами, которые приводят к отклонениям в познании, эмоциях или настроении или к высшим интегративным аспектам поведения. Эти расстройства могут различаться по степени выраженности симптомов, продолжительности и функциональным нарушениям. Психиатрические расстройства поражают миллионы людей во всем мире, что приводит к огромным человеческим страданиям и экономическому бремени из-за потери производительности. Расстройствами настроения являются типом психиатрического расстройства, часто определяемым как группа гетерогенных, обычно рецидивирующих заболеваний, включая униполярные (депрессивные) и биполярные (маниакально-депрессивные) расстройства, характеризующиеся повсеместными расстройствами настроения, психомоторной дисфункцией и вегетативными симптомами. Самоубийство, наиболее серьезное осложнение у пациентов с расстройствами настроения, является причиной смерти от 15 до 25% не леченных пациентов с расстройствами настроения; нераспознанная или

неадекватно леченная депрессия составляет от 50 до 70% всех завершенных самоубийств.

Термин «расстройство настроения», используемый в данном документе, включает депрессию, большую депрессию, клиническую депрессию, легкую депрессию, тяжелую депрессию без психоза, тяжелую депрессию с психозом, меланхолию (ранее, эндогенную депрессию), атипичную депрессию, дистимическое расстройство, маниакальную депрессию, биполярное расстройство, биполярную депрессию (например, большие депрессивные эпизоды, связанные с биполярным расстройством I типа), биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, биполярное расстройство III типа, циклотимическое расстройство и хроническую гипоманию.

В разных вариантах осуществления, неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является биполярное расстройство. Биполярными расстройствами (включая как биполярное расстройство I типа, так и биполярное расстройство II типа) являются серьезные психиатрические расстройства, которые встречаются примерно у 2% населения и затрагивают как мужчин, так и женщин. Это рецидивирующе-ремиттирующее состояние, характеризующееся чередованием повышенного (т. е. маниакального) и депрессивного настроений, что отличает его от других расстройств, таких как клиническая депрессия и шизофрения. Биполярное расстройство I типа определяется возникновением полного маниакального эпизода, хотя большинство людей испытывают значительную депрессию. Симптомы мании включают повышенное или раздражительное настроение, гиперактивность, величие, снижение потребности во сне, скачкообразные мысли и, в некоторых случаях, психоз. Депрессивные эпизоды характеризуются ангедонией, грустным настроением, безнадежностью, низкой самооценкой, пониженной концентрацией внимания и летаргией. Биполярное расстройство II типа определяется как возникновение большого депрессивного эпизода и гипоманиакального (менее тяжелая мания) эпизода, хотя пациенты проводят значительно больше времени в депрессивном состоянии. Другие родственные состояния включают циклотимическое расстройство.

При биполярном расстройстве I типа чередуются полноценные маниакальные и депрессивные эпизоды. Биполярное расстройство I типа обычно начинается с депрессии и характеризуется, по меньшей мере, одним маниакальным или возбужденным периодом в течение своего курса. Депрессивная фаза может быть непосредственной прелюдией или последствием мании, или депрессия и мания могут быть разделены месяцами или годами.

При биполярном расстройстве II типа, депрессивные эпизоды чередуются с гипоманией (относительно легкими, непсихотическими периодами обычно < 1 недели). Во время гипоманиакального периода настроение улучшается, потребность во сне снижается, а психомоторная активность увеличивается сверх обычного уровня пациента. Часто переключение вызывается циркадными факторами (например, лечь спать в депрессивном и рано утром просыпаться в гипоманиакальном состоянии). Гиперсомния и переизбыток характерны и могут периодически повторяться (например, осенью или зимой); бессонница и плохой аппетит возникают во время депрессивной фазы. Для некоторых

людей гипоманиакальные периоды адаптивны, потому что они связаны с высокой энергией, уверенностью и сверхнормальным социальным функционированием. Многие пациенты, которые испытывают приятное приподнятое настроение, обычно в конце депрессии, не сообщают об этом, если об этом не спрашивают специально.

Пациенты с тяжелыми депрессивными эпизодами и семейным анамнезом биполярных расстройств часто проявляют тонкие гипоманиакальные тенденции; их темперамент называют гипертимическим (т. е. целеустремленным, амбициозным и ориентированным на достижения).

При циклотимическом расстройстве менее тяжелые гипоманиакальные и минидепрессивные периоды протекают нерегулярно, причем каждый период длится несколько дней. Циклотимическое расстройство обычно является предшественником биполярного расстройства II типа. Но оно также может проявляться в виде сильной капризности, не осложняясь серьезными расстройствами настроения. В таких случаях короткие циклы замедленной депрессии, сопровождающиеся низкой уверенностью в себе и увеличенным количеством сна, чередуются с приподнятым настроением или повышенным энтузиазмом и укороченным сном. В другой форме преобладают низкоуровневые депрессивные черты; биполярная тенденция проявляется в первую очередь в том, насколько легко антидепрессанты вызывают приподнятое настроение или раздражительность. При хронической гипомании, форме, которая редко встречается клинически, преобладают приподнятые периоды с обычным сокращением времени сна до <6 часов. Люди с этой формой постоянно чрезмерно веселые, самоуверенные, чрезмерно энергичные, полные планов, неосмотрительные, чрезмерно вовлеченные и назойливые; с беспокойными порывами они устремляются прочь и пристают к людям.

Соответственно, в разных вариантах осуществления, неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является одно или несколько из следующих: биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, циклотимическое расстройство, другое определенное биполярное и родственное расстройство или неуточненное биполярное и родственное расстройство, и биполярное расстройство I типа или биполярное расстройство II типа с определителями тревожного дистресса, со смешанными чертами, с быстрой сменой циклов, с меланхолическими чертами, с атипичными чертами, с психотическими чертами, гармонизирующими настроение, с психотическими чертами, не гармонизирующими настроение, с кататонией, с перипартакальным началом и/или с сезонным характером. Относительно недавняя статья Hu et al [Prim Care Companion CNS Disord. 2014; 16(2): PCC.13r01599] подчеркивает, что биполярное расстройство, которое часто встречается в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, часто неправильно диагностируется или не диагностируется. DSM-5 пытается охватить большую часть пациентов с субсиндромальными смешанными симптомами с включением смешанного определителя.

В разных вариантах осуществления, неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является депрессивное расстройство. Депрессивные

расстройства включают, но не ограничиваются ими, депрессивные расстройства, включающие, но не ограниченные ими, униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, атипичную депрессию, кататоническую депрессию, депрессию пожилого возраста, эндогенную депрессию, меланхолическую депрессию, перинатальную депрессию, ситуативную депрессию, хроническую депрессию, биполярную депрессию (например, большие депрессивные эпизоды, связанные с биполярным расстройством I типа), клиническую депрессию (MDD), клиническую депрессию со смешанными признаками (MDD-MF), терапевтически резистентную депрессию (TRD) и дистимию, а также связанные с подавленным настроением (грустью), плохой концентрацией, бессонницей, утомляемостью, нарушениями аппетита, чрезмерным чувством вины и мыслями о самоубийстве, предменструальным синдромом (PMS) и предменструальным дисфорическим расстройством (PDD), расстройствами настроения из-за общего состояния здоровья и расстройствами настроения, вызванными психоактивными веществами.

Депрессией является аффективное расстройство, патогенез которого не может быть объяснен какой-либо единственной причиной или теорией. К сожалению, варианты лечения пациентов с депрессией, у которых наблюдается не оптимальный клинический ответ на терапию антидепрессантами, ограничены. Примерно тридцать процентов (30%) пациентов, начинающих терапию антидепрессантами, демонстрируют не оптимальные или отсроченные клинические ответы на антидепрессанты первого ряда, которые обычно используют для лечения депрессии.

Обычно, если у пациента проявляется субоптимальный или отсроченный клинический ответ после нескольких недель терапии антидепрессантом, первоначальный подход клинициста заключается в увеличении дозы антидепрессанта. Если реакция пациента остается неудовлетворительной после увеличения дозы, наиболее распространенными подходами, которым будут следовать многие клиницисты, являются: а) переход на другой антидепрессант; или б) добавление второго антидепрессанта; или с) попытки проведения заместительной терапии путем введения таких агентов, как карбонат лития, гормон щитовидной железы (трийодтиронин), психостимуляторы, модафинил, атипичные нейролептики, буспирон или пиндолол.

В своем полном синдромальном выражении, клиническая депрессия проявляется как клиническая депрессия с эпизодическим течением и разной степенью остаточных проявлений между эпизодами. Настроение обычно подавленное, раздражительное и/или тревожное. Пациент может казаться несчастным, с нахмуренными бровями, опущенными уголками рта, сутулой осанкой, плохим зрительным контактом и односложной (или отсутствующей) речью. Болезненное настроение может сопровождаться озабоченностью чувством вины, идеями самоговора, снижением способности концентрироваться, нерешительностью, пониженным интересом к обычным занятиям, социальной изоляцией, беспомощностью, безнадежностью и повторяющимися мыслями о смерти и самоубийстве. Часто встречаются нарушения сна. У некоторых болезненное настроение настолько глубокое, что высыхают слезы; пациент жалуется на неспособность испытывать обычные

эмоции - включая горе, радость и удовольствие - и на ощущение, что мир стал бесцветным, безжизненным и мертвым.

Меланхолия (ранее эндогенная депрессия) характеризуется выраженным психомоторным замедлением (мышления и активности) или возбуждением (например, беспокойством, заламыванием рук, давлением речи), потерей веса, иррациональным чувством вины и потерей способности испытывать удовольствие. Настроение и активность меняются в течение дня, с надиром по утрам. Большинство пациентов-меланхоликов жалуются на трудности с засыпанием, множественные возбуждения и бессонницу посреди ночи или ранним утром. Сексуальное желание часто уменьшается или теряется. Возможна аменорея. Анорексия и потеря веса могут привести к истощению и вторичным нарушениям электролитного баланса.

При атипичной депрессии в клинической картине преобладают обратные вегетативные признаки; они включают тревожно-фобические симптомы, вечернее ухудшение, начальную бессонницу, гиперсомнию, которая часто продолжается в течение дня, и гиперфагию с увеличением веса. В отличие от пациентов с меланхолией, пациенты с атипичной депрессией демонстрируют улучшение настроения в связи с потенциально позитивными событиями, но часто впадают в парализующую депрессию при малейших невзгодах. Атипичные депрессивные расстройства и биполярные расстройства II типа в значительной степени пересекаются.

При дистимическом расстройстве, депрессивные симптомы обычно незаметно начинаются в детстве или подростковом возрасте и проходят прерывистое или легкое течение в течение многих лет или десятилетий; серьезные депрессивные эпизоды могут усложнить его (двойная депрессия). При чистой дистимии, депрессивные проявления возникают на подпороговом уровне и в значительной степени пересекаются с проявлениями депрессивного темперамента: обычно мрачные, пессимистичные, лишённые чувства юмора или неспособные к развлечениям; пассивные и вялыми; интровертами; скептическими, свехкритическими или жалующимися; самокритичными, самоукоряющими и самоуничижительными; и озабоченными неадекватностью, неудачами и негативными событиями.

Тщательная оценка многих людей с депрессией выявляет биполярные черты, и у каждого пятого пациента с депрессивным расстройством также развивается откровенная гипомания или мания. Большинство переходов от униполярного расстройства к биполярному происходит в течение 5 лет после начала депрессивных проявлений. Прогностические факторы переключения включают раннее начало депрессии (<25 лет), послеродовую депрессию, частые эпизоды депрессии, быстрое улучшение настроения с помощью соматических методов лечения (например, антидепрессантов, фототерапии, депривации сна, электросудорожной терапии) и семейный анамнез расстройств настроения на протяжении трех поколений подряд.

Между эпизодами, пациенты с биполярным расстройством проявляют депрессивное настроение и иногда повышенную активность; нарушение развития и

социального функционирования при биполярной депрессии более распространено, чем при униполярном расстройстве. При биполярном расстройстве эпизоды депрессии короче (от 3 до 6 месяцев), возраст начала моложе, приступы возникают более резко, а циклы (время от начала одного эпизода до следующего) короче, чем при униполярном расстройстве. Цикличность особенно усиливается при быстро меняющихся формах биполярного расстройства (обычно определяется как  $\geq 4$  эпизодов в год). Кроме того, депрессивные эпизоды при биполярном расстройстве являются сложным для лечения компонентом BPD. Например, психиатры указывают, что примерно 25% пациентов со всеми биполярными расстройствами рефрактерны во время маниакального эпизода, а примерно 70% рефрактерны во время депрессивного эпизода.

Соответственно, в разных вариантах осуществления, неврологическое или психиатрическим заболеванием или расстройством является одно или несколько из следующих: биполярная депрессия, большие депрессивные эпизоды, связанные с биполярным расстройством I типа, клиническая депрессия (MDD), стойкое депрессивное расстройство (дистимия), предменструальное дисфорическое расстройство (PMDD), клиническая депрессия со смешанными признаками (MDD-MF), депрессивное расстройство, вызванное другим заболеванием, другое конкретное депрессивное расстройство, неуточненное депрессивное расстройство или терапевтически резистентная депрессия (TRD), а также MDD с определителями тревожного дистресса со смешанными признаками, с меланхолическими чертами, с атипичными чертами, с сгармонизирующими настроением психотическими чертами, с не гармонизирующими с настроением психотическими чертами, с кататонией, с послеродовым началом и/или с сезонной цикличностью, а также с сезонным аффективным расстройством.

Следует понимать, что TRD является термином, используемым в клинической психиатрии для описания случаев клинической депрессии (MDD), которые не реагируют должным образом на соответствующие курсы адекватной дозы и продолжительности, по меньшей мере, двух антидепрессантов.

В разных вариантах осуществления, депрессивное расстройство связано с острым суицидальным поведением или суицидальными идеями. The United States Food and Drug Administration приняло особое предостережение о том, что антидепрессанты могут повышать риск суицидального мышления и поведения у некоторых детей, подростков и молодых людей (до 24 лет) с депрессивным расстройством, таким как MDD. В разных вариантах осуществления, считается, что композиции и способы по настоящему изобретению не увеличивают риск суицидных мыслей и/или поведения у детей, подростков и/или молодых людей с депрессивным расстройством, например, с MDD. В разных вариантах осуществления настоящего изобретения, представлены лекарственные средства и способы лечения одного или нескольких симптомов депрессивного расстройства (например, MDD) у детей, подростков и/или молодых людей без увеличения риска суицидных мыслей и/или поведения.

В разных вариантах осуществления, неврологическим или психиатрическим

заболеванием или расстройством является шизофрения. Шизофренией является расстройство неизвестного происхождения, которое обычно впервые появляется в раннем взрослом возрасте и характеризуется такими характеристиками, как психотические симптомы, постепенное прогрессирование и развитие и/или ухудшение социального поведения и профессиональных способностей. Характерными психотическими симптомами являются нарушения содержания мыслей (например, множественное, фрагментарное, бессвязное, неправдоподобное или просто бредовое содержание или идеи преследования) и психики (например, потеря ассоциаций, полет воображения, непоследовательность вплоть до непонятности), а также расстройства восприимчивости (например, галлюцинации), эмоций (например, поверхностные или неадекватные эмоции), самовосприятия, намерений, импульсов и/или межлических отношений, а также психомоторные расстройства (например, кататония). Другие симптомы также связаны с этим расстройством. Шизофрения подразделяется на подгруппы: параноидальный тип, характеризующийся бредом и галлюцинациями, отсутствием расстройства мышления, неорганизованным поведением и эмоциональной тупостью; дезорганизованный тип, также называемый «гебефренической шизофренией», при котором расстройство мышления и эмоциональная тупость присутствуют вместе; кататонический тип, при котором очевидны выраженные психомоторные нарушения и симптомы могут включать кататонический ступор и восковую гибкость; и недифференцированный тип, при котором психотические симптомы присутствуют, но критерии параноидального, дезорганизованного или кататонического типов не соблюдаются. Симптомы шизофрении обычно проявляются в трех широких категориях: положительные, отрицательные и когнитивные симптомы. Положительными симптомами являются такие, которые представляют собой «избыток» нормальных переживаний, такой как галлюцинации и иллюзии. Отрицательными симптомами являются симптомы, при которых у пациента отсутствует нормальный опыт, например, ангедония и отсутствие социального взаимодействия. Когнитивные симптомы связаны с когнитивными нарушениями у шизофреников, такими как отсутствие постоянного внимания и дефицит в принятии решений.

Соответственно, в разных вариантах осуществления, неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является одно или несколько из следующих: шизотипическое (личностное) расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, шизофреноформное расстройство, шизофрения, шизоаффективное расстройство, психотическое расстройство, вызванное веществами/лекарственными средствами, психотическое расстройство, вызванное другим медицинским состоянием, другой указанный спектр шизофрении и другого психотического расстройства, неуточненный спектр шизофрении и другого психотического расстройства.

Следует понимать, что шизоаффективное расстройство включает состояние, которое включает в себя аспекты как шизофрении, так и расстройства настроения, такое

как, например, клиническая депрессия, биполярное расстройство, серьезные депрессивные эпизоды, связанные с биполярным расстройством, и т. д.

В разных вариантах неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является тревожное расстройство. Тревожные расстройства характеризуются страхом, тревогой и беспокойством, обычно обобщенными и несфокусированными, в виде чрезмерной реакции на ситуацию. Тревожные расстройства различаются по ситуациям или типам объектов, которые вызывают страх, тревогу или поведение избегания, и связанным с ними когнитивным идеям. Тревога отличается от страха тем, что тревогой является эмоциональная реакция на предполагаемую угрозу в будущем, в то время как страх связан с предполагаемой или реальной непосредственной угрозой. Они также различаются по содержанию связанных мыслей или убеждений. Примеры тревожных расстройств включают тревожное расстройство разлуки, избирательную немоту, специфическую фобию, социальное тревожное расстройство (социальную фобию), паническое расстройство, определитель панической атаки, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, вызванное веществами/лекарственными средствами, тревожное расстройство, вызванное другим медицинским состоянием, тревожно-ипохондрический синдром, социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство, другое уточненное тревожное расстройство и неуточненное тревожное расстройство; расстройства, связанные со фактором стресса, включая реактивное расстройство привязанности, расстройство расторможенной социальной активности, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), острое стрессовое расстройство и расстройства адаптации.

В разных вариантах осуществления, неврологическим или психиатрическим заболеванием или расстройством является расстройство сна, включая те расстройства сна, которые вызваны психиатрическими состояниями, включая, помимо прочего, бессонницу, нарушение сна, смену часовых поясов, гиперсомнию, катаплексию, расстройство сна (например, апноэ во сне, бессонницу, нарколепсию, катаплексию), обструктивное апноэ во сне, расстройство поведения в фазе REM сна, синдром беспокойных ног, расстройство периодических движений конечностей, расстройства циркадного ритма сна, дисанию, лунатизм, ночные кошмары, недержание мочи, расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз, нарушение сна при сменной работе, чрезмерная дневная сонливость, нарушение сна и бодрствования, не связанное с круглосуточным режимом сна, паралич сна и нарколепсию.

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

В разных вариантах осуществления настоящего изобретения, представлены лекарственные средства и способы уменьшения или устранения патологического или чрезмерного REM сна в ночное или дневное время суток.

В разных вариантах осуществления, неврологическим и/или психиатрическим

заболеванием или расстройством является обсессивно-компульсивное расстройство и родственные расстройства (например, дисморфическое расстройство тела, расстройство накопления, трихотилломания, расстройство эксфолиации).

В разных вариантах осуществления, неврологическими и/или психиатрическими заболеваниями или расстройствами являются деструктивные, импульсные и поведенческие расстройства, включая оппозиционно-вызывающее расстройство, интермиттирующее эксплозивное расстройство, расстройство поведения, антисоциальное расстройство личности, пироманию, клептоманию, другие определенные деструктивные расстройства поведения и самоконтроля, неуточненное деструктивное расстройство поведения и самоконтроля.

В разных вариантах осуществления, композиции, составы, способы и лекарственные средства могут использоваться в сочетании с другими терапиями. Подходящие терапии включают, но не ограничены ими, психотерапию, когнитивно-поведенческую терапию, электросудорожную терапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, стимуляцию блуждающего нерва и стимуляцию глубокого мозга.

Аспекты, варианты осуществления и особенности могут быть дополнительно поняты из следующих примеров, которые не следует истолковывать как ограничение объема изобретения. В примере 1 представлены данные *in vitro*, в примерах 2 и 3 представлены данные исследований на животных, а в примерах 4-7 представлены клинические данные на людях.

#### **Пример 1. *In vitro* анализы аффинности дофамина D<sub>2</sub> и серотонина 5-HT<sub>7</sub>.**

Энантиомеры амисульприда и рацемический амисульприд тестируют на аффинность к рецепторам дофамина D<sub>2S</sub>, рекомбинантно экспрессируемым в клетках яичника китайского хомяка (CHO) человека, с помощью способов связывания радиолиганда (Eurofins Panlabs, Inc.). Значение  $B_{max}$  рецепторов составляет 1,6 пмоль/мг белка. Радиолиганд представлял собой [<sup>3</sup>H] спиперон в концентрации 0,16 нМ с константой диссоциации 0,090 нМ ( $K_d$ , историческое значение в идентичных лабораторных условиях). Буфер для инкубации содержит 50 мМ трис-НСl, рН 7,4, 1,4 мМ аскорбиновой кислоты, 0,001% BSA и 150 мМ NaCl. Исследуемое соединение амисульприда (например, энантиомерные амисульприды и рацемический амисульприд) растворяют в диметилсульфоксиде (ДМСО) и добавляли в лунки для анализа до конечной концентрации 1%. Значения доли ингибирования специфического связывания энантиомерами амисульприда и рацемическим амисульпридом получают с помощью 12 серийных разведений от 10 микромолярных до 3 нМ конечных концентраций. Каждую концентрацию тестируют дважды. Аффинность энантиомера амисульприда и аффинность рацемического амисульприда к рецепторам дофамина D<sub>2</sub> основаны на среднем значении для 3 независимых экспериментов. Аффинность рассчитывают с помощью уравнения Ченга-Прусоффа и наблюдаемой IC<sub>50</sub> тестируемого соединения, концентрации радиолиганда, используемой в анализе, и исторического значения  $K_d$  лиганда (полученного экспериментально).

Энантиомеры амисульприда и рацемический амисульприд тестируют на аффинность к серотониновым рецепторам 5-НТ<sub>7</sub>, рекомбинантно экспрессируемым в человеческих клетках СНО-К1, с помощью способов связывания радиолиганда (Eurofins Panlabs, Inc.). Значение  $V_{\max}$  рецепторов составляет 0,95 пмоль/мг белка. Радиолигандом является диэтиламид [3Н]лизергиновой кислоты (LSD) в концентрации 5,5 нМ с константой диссоциации 7,40 нМ ( $K_d$ , историческое значение в идентичных лабораторных условиях). Буфер для инкубации содержит 50 мМ Трис-НСl, рН 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ EDTA. Исследуемое соединение амисульприда (например, энантиомерные амисульприды и рацемический амисульприд) растворяют в ДМСО и добавляют в лунки для анализа до конечной концентрации 1%. Значения доли ингибирования специфического связывания энантиомерами амисульприда и рацемическим амисульпридом получают с помощью 12 серийных разведений от 10 микромолярных до 3 нМ конечных концентраций. Каждую концентрацию тестируют дважды. Аффинность энантиомера амисульприда и аффинность рацемического амисульприда к рецепторам серотонина 5-НТ<sub>7</sub> основана на среднем для 3 независимых экспериментах. Аффинность рассчитывают с помощью уравнения Ченга-Прусоффа и наблюдаемой IC<sub>50</sub> тестируемого соединения, концентрацией радиолиганда, используемой в анализе, и исторического значения  $K_d$  лиганда (полученного экспериментально).

Долю ингибирования специфического связывания определяют как функцию концентрации исследуемого лекарственного средства (т.е. (R)-амисульприда, (S)-амисульприда и рацемического амисульприда). Было обнаружено, что существуют разные фармакологические активности с потенциалом комбинированной клинической пользы, присущие противоположным энантиомерам.

Обращаясь к ФИГ. 5А, показаны данные по % ингибирования связывания дофамина D<sub>2</sub> из Примера 1 для (R)-амисульприда (направленный вниз треугольник), (S)-амисульприда (направленный вверх треугольник) и рацемического амисульприда (круг). Вертикальные полосы представляют собой  $\pm 1$  стандартное отклонение от 3 независимых определений. На ФИГ. 5А показано, что (S)-энантиомер является более сильным энантиомером для дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>.

Обращаясь к ФИГ. 5В, показаны данные по % ингибирования связывания серотонина 5-НТ<sub>7</sub> из Примера 1 для (R)-амисульприда (направленный вниз треугольник), (S)-амисульприда (направленный вверх треугольник) и рацемического амисульприда (круг). Вертикальные полосы представляют собой  $\pm 1$  стандартное отклонение от 3 независимых определений. На ФИГ. 5В показано, что (R)-энантиомер более эффективен в ингибировании связывания с рецепторами серотонина 5-НТ<sub>7</sub>.

В таблице 19 суммированы значения константы ингибитора ( $K_i$ ) в нМ, определенные *in vitro* связыванием радиолиганда, и сравнивается рацемический амисульприд со смесью (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда примерно 85:15 по массе. Рецепторы дофамина D<sub>2</sub> человека или рецепторы серотонина 5-НТ<sub>7</sub> человека экспрессируют в клетках СНО или клетках СНО-К1, соответственно. Стандартная ошибка

среднего представлена на основе нескольких независимых определений.

ТАБЛИЦА 19

	Рацемический (50:50)	(R)-амисульприд:(S)-амисульприд (85:15)
Дофамин D <sub>2</sub>	7,1±0,26	17±0,62
Серотонин 5-НТ <sub>7</sub>	89±2	66±16
5-НТ <sub>7</sub> /D <sub>2</sub>	13	4

Пример 1 показывает, что (R)-энантиомер является высокостереоселективным для рецепторов серотонина 5-НТ<sub>7</sub>, так что антагонизм 5-НТ<sub>7</sub> амисульприда находится почти исключительно в (R)-энантиомере, и что (S)-энантиомер является высокостереоселективным для рецепторов дофамина D<sub>2</sub>, так, что антагонизм D<sub>2</sub> рацемического амисульприда находится преимущественно в (S)-энантиомере. Снова обращаясь к ФИГ. 5А, было определено, что антагонизм (S)-амисульприда в отношении D<sub>2</sub> примерно в 20 раз превышает антагонизм (R)-амисульприда, и снова обращаясь к ФИГ. 5В, антагонизм (R)-амисульприда в отношении 5-НТ<sub>7</sub> примерно в 300 превышает антагонизм (S)-амисульприда.

Обращаясь к ФИГ. 5С, представлены данные об относительной аффинности рецептора (5-НТ<sub>7</sub>:D<sub>2</sub>) для разных смесей (R)-амисульприда и (S)-амисульприда, определенные в соответствии с процедурами Примера 1, где ось абсцисс показывает доленое содержание тестируемого лекарственного средства, которым является (R)-амисульприд, оставшееся доленое содержание составляет (S)-амисульприд. В таблице 20 перечислены разные весовые отношения (R)-амисульприда к (S)-амисульприду (первый столбец), от только (S)-энантиомера (соотношение 0:100) до только (R)-энантиомера (соотношение 100:0), значения K<sub>i</sub> (среднее ±1 стандартное отклонение) в нМ для n=3 независимых определений, для дофамина D<sub>2</sub> (второй столбец) и серотонина 5-НТ<sub>7</sub> (третий столбец), а также отношение значений K<sub>i</sub> 5-НТ<sub>7</sub> к D<sub>2</sub> (четвертый столбец и нанесены на график на ФИГ.5С).

ТАБЛИЦА 20

Значения K<sub>i</sub> для энантиомерного амисульприда и смесей энантиомеров амисульприда

Соотношение R:S	значения K <sub>i</sub> in vitro		Соотношение <u>5-НТ<sub>7</sub></u> :D <sub>2</sub>
	D <sub>2</sub> K <sub>i</sub> (нМ)	5-НТ <sub>7</sub> (нМ)	
0:100	4,43±0,70	1860±260	420
50:50	7,10±0,26	89±2	13
60:40	7,51±0,57	79±4	11
65:35	6,50±0,64	79±9	12

70:30	8,54±1,61	72±4	8
75:25	8,16±0,17	59±6	7
80:20	12±0,73	59±10	5
85:15	16±0,62	66±16	4
90:10	18,9±0,95	48±8	3
100: 0	140±31	47±4	0,3

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

На крысах проводят серию исследований на животных с разными дозами (R)-амисульприда.

#### **Пример 2: Тест принудительного плавания**

Тест принудительного плавания (FST) является индикатором антидепрессантоподобной активности тестируемого соединения. Крыса будет плавать, прежде чем «сдастся» и станет неподвижной. Соединение с антидепрессантоподобной активностью сокращает время, в течение которого крыса остается неподвижной.

Животных (n=90) делят на пять групп. Животных в четырех группах лечат одной из трех доз (R)-амисульприда или имипрамина (контроль), тогда как животные из другой группы получают только носитель (М фосфорная кислота+0,1 М NaOH (pH 6-7)). Во время тренировки каждое животное осторожно помещают в пластиковый цилиндр, содержащий 5,8 л воды, с температурой 25±1°C. Через пятнадцать минут после начала тренировки животное вынимают из воды. Растворы для дозирования вводят через 15 минут после окончания тренировки.

Перед теста на плавание, животным внутрибрюшинно вводят носитель (1 мл/кг), имипрамин (10 мг/кг) или (R)-амисульприд (0,15, 0,5 и 1,5 мг/кг) через 24 часа, 5 часов и 1 час перед тестом на плавание. Тест на плавание проводят в течение 5 минут так же, как и тренировку. В тесте на плавание поведение каждого животного фиксируют по горизонтали с помощью видеокамеры. После теста на плавание животных немедленно умерщвляют путем вдыхания углекислого газа.

Фильмы с плаванием обрабатывают вслепую, чтобы гарантировать, что человек, измеряющий время неподвижности, не имеет информации о лечении. Животное считается неподвижным всякий раз, когда оно остается в воде, не двигая телом или передними лапами, за исключением небольшого движения для сохранения позы. Общее время, в течение которого животное остается неподвижным, определяют как время неподвижности. Наблюдатель, заслепленный на дозы, измеряет время неподвижности. Время неподвижности каждого животного измеряют с точностью до одного десятичного знака и округляют до целого числа. Время неподвижности выражают в секундах. В каждой серии рассчитывают средние значения времени неподвижности и округляют до целого числа. Среднее значение и стандартную ошибку (СО) для каждой группы рассчитывают с использованием данных, полученных из трех экспериментальных серий, и округляют до целого числа. Все результаты представлены как среднее значение ± СО.

Данные имипрамина анализируют с помощью t-критерия с двусторонним уровнем значимости 5% ( $p < 0,05$ ). В случае, если имипрамин значительно снижает время неподвижности по сравнению с контролем, данные (R)-амисульприда затем анализируют параметрически с использованием теста множественного сравнения Даннета с двусторонним уровнем значимости 5% ( $p < 0,05$ ). Данные представлены на ФИГ. 6.

Обращаясь к ФИГ. 6, представлены данные для носителя, имипрамина (компаратор) и 0,15, 0,5 и 1,5 мг/кг (R)-амисульприда. Значения времени неподвижности являются средним значением  $\pm$  стандартная ошибка среднего (СОС). Символ ## указывает р-значение  $p < 0,01$  относительно носителя (определено с помощью двустороннего t-теста); \* обозначает р-значение  $p < 0,05$ , а \*\* обозначает р-значение  $p < 0,01$  по сравнению с носителем (определено с использованием параметрического двустороннего теста множественного сравнения Даннета).

Время неподвижности животных в группе, обработанной носителем, составляет  $168 \pm 12$  с. Имипрамин в дозе 10 мг/кг сократил время неподвижности более чем на 20% во всех сериях, а среднее время неподвижности составило  $105 \pm 15$  с, что было значительно короче, чем в среднем в группе, получавшей носитель. Животные, получавшие (R)-амисульприд в дозах 0,15, 0,5 и 1,5 мг/кг, показали время неподвижности  $142 \pm 11$ ,  $124 \pm 12$  и  $111 \pm 16$  с соответственно. (R)-амисульприд значительно уменьшил время неподвижности при 0,5 и 1,5 мг/кг по сравнению с имипрамином, что указывает на антидепрессантоподобную активность (R)-амисульприда.

### **Пример 3А: Исследование сна для (R)-амисульприда**

У грызунов было показано, что блокада рецепторов 5-HT<sub>7</sub> эффективна в моделях депрессии и увеличивает латентность REM сна и сокращает продолжительность REM сна.

В этом исследовании оценивают влияние (R)-амисульприда на архитектуру сна у свободно передвигающихся крыс в световой фазе. Время сна с быстрым движением глаз (REM), время сна с медленным движением глаз (NREM), время WAKE измеряют с использованием записей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и электромиограммы (ЭМГ). (R)-амисульприд (10, 30, 100 мг/кг, перорально) вводят за 10 минут до начала записи, во время световой фазы. Записи ЭЭГ и ЭМГ производят в течение 6 часов, начиная с начала световой фазы. Носитель (0,05 N HCl/0,5% раствор метилцеллюлозы 400) или дозируемые суспензии вводят перорально за 10 мин до начала световой фазы. Объем введения 5 мл/кг. Порядок лечения лекарственными средствами варьируется псевдо-произвольно, и между экспериментами для отдельных животных проходит, по меньшей мере, 1 неделя.

Радиопередатчик (TL11M2-F40-EET; Data Science International, New Brighton, MN, USA) подкожно имплантируют в спину анестезированных животных, и пара электродных проводов стереотаксически имплантируют в череп в следующих местах: один в лобно-теменной (на 2 мм спереди от брегмы и на 2 мм слева от средней линии), и другой в теменной (на 5 мм сзади от брегмы и 2 мм справа от средней линии). Электроды ЭЭГ фиксируют стоматологическим цементом. Электромиограммы (ЭМГ) записывают с тыльной шейной мышцы. Затем животным позволяют выздоравливать, по меньшей мере,

в течение 1 недели в индивидуальных пластиковых клетках перед записью ЭЭГ/ЭМГ. ЭЭГ/ЭМГ регистрируют в домашних клетках в звукоизолированном боксе с использованием программного обеспечения Dataquest ART (Data Science International, New Brighton, MN, USA) с частотой регистрации 500 Гц.

Анализ стадии сна проводят в автономном режиме с использованием программного обеспечения Sleepsign (KISSEI COMTEC CO., LTD, Nagano, Japan). Электрографическую активность 10-секундных периодов анализируют, и каждый период автоматически назначают как WAKE, REM и NREM на основе форм сигналов ЭЭГ и ЭМГ в соответствии со следующими определениями: WAKE определяют как состояние, при котором ЭМГ превышает индивидуальный порог, NREM определяют как состояние, при котором мощность дельта-волн (0,5-4 Гц) превышает индивидуальный порог без активности ЭМГ, и REM определяют как состояние, при котором мощность тета-волн (4-8 Гц) превышает 40% от общей мощности частот от 0,5 до 80 Гц при отсутствии активности ЭМГ. Продолжительность каждого периода REM, WAKE и NREM рассчитывают путем суммирования времени, проведенного в каждом состоянии во время сна каждые 2 часа.

Обращаясь к ФИГ. 7А (n=6) и 7В (n=7), представлены данные для носителя и 10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг (R)-амисульприда. Ось ординат представляет время в минутах, в течение которого подавляется REM сон, и эти значения являются средними значениями  $\pm$  стандартная ошибка среднего (СОС). Символ \* обозначает р-значение  $p < 0,05$ , \*\* обозначает р-значение  $p < 0,01$ ; и \*\*\* обозначает р-значение  $p < 0,001$ ; (определяется с использованием двустороннего дисперсионного анализа с последующим апостериорным параметрическим критерием множественного сравнения Даннета).

Все данные показаны в виде средних значений  $\pm$  СОС. Время REM сна, время NREM сна и время WAKE для каждого из последовательных 2-часовых периодов статистически сравнивают с использованием повторных измерений двухфакторного ANOVA, за которым следуют апостериорные тесты Даннета. Все статистические анализы выполняют с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc., CA, USA, ver. 6.03J).

Определяют, что лечение (R)-амисульпридом (10, 30, 100 мг/кг, перорально) уменьшает продолжительность REM сна в зависимости от дозы у свободно движущихся крыс, со значительным сокращением продолжительности REM сна после приема 100 мг/кг в 0-2 часовые и 2-4 часовые периоды (время после введения). Не наблюдают никакого действия (R)-амисульприда на время NREM сна и время WAKE.

### **Пример 3В: Исследование сна 85:15 (R:S-амисульприд) и рацемический амисульприд**

У грызунов было показано, что блокада рецепторов 5-HT<sub>7</sub> эффективна на моделях депрессии и увеличивает латентность REM сна и сокращает продолжительность REM сна.

В этом исследовании оценивают влияние 85:15 (R:S-амисульприда) и рацемического амисульприда на архитектуру сна у свободно движущихся крыс в световой фазе. Группы в данном исследовании были следующие. Тестируемое соединение вводят

крысам с применением перекрестного дизайна.

№ группы	Фиксированный коэффициент амисульприд	Общая доза (доза R/S) (мг/кг)	Количество животных
1	Носитель (*)		7
2	R/S=50/50	30 (15/15)	
3	R/S=85/15	30 (25,5/4,5)	
4	R/S=50/50	100 (50/50)	
5	R/S=85/15	100 (85/15)	

(\*) 0,05N HCl/0,5% MC лечение

Носитель или растворы для дозирования отношение в фиксированном соотношении вводят перорально за 10 мин перед началом световой фазы (световая фаза: с 10:00 утра до 10:00 вечера). Объем индивидуального дозирования составляет 4 мл/кг. Объем индивидуального дозирования рассчитывают на основе массы тела животного, измеренной в каждый экспериментальный день. Предусмотрен, по меньшей мере, 1-недельный период отмывки после каждой обработки.

№ животного	Обработки (соотношение R/S; Доза мг/кг)				
	1	2	3	4	5
Крыса 1	Носитель	50/50; 100	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 2	50/50; 100	Носитель	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 3	Носитель	50/50; 100	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 4	50/50; 100	Носитель	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 5	Носитель	50/50; 100	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 6	Носитель	50/50; 100	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30
Крыса 7	50/50; 100	Носитель	85/15; 100	50/50; 30	85/15; 30

R-амисульприд и S-амисульприд взвешивают отдельно. Носитель (0,05N HCl/0,5% MC раствор) затем добавляют для получения каждого раствора в концентрации 25 мг/мл (100 мг/кг раствор для дозирования) или 7,5 мг/мл (30 мг/кг раствор для дозирования). Раствор амисульприда с фиксированным соотношением (R/S=85/15 или 50/50) (т.е. дозируемый состав) получают путем смешивания раствора R-амисульприда и S-амисульприда.

Радиопередатчик имплантируют внутрибрюшинно каждому анестезированному животному (пентобарбитал натрия, 32,4 мг/кг, в.б. и гидрохлорид медетомидина, 0,5 мг/кг, в.б.). Пару электродных проводов стереотаксически имплантируют в череп в следующих местах: один в лобно-теменной (на 2 мм спереди от брегмы и на 2 мм слева от средней линии), и другой в теменной (на 5 мм сзади от брегмы и 2 мм справа от средней линии). Электроды ЭЭГ фиксируют стоматологическим цементом. Электромиограммы (ЭМГ)

записывают с тыльной шейной мышцы. Затем животным позволяют выздоравливать, по меньшей мере, в течение 2 недель в индивидуальных пластиковых клетках перед записью ЭЭГ/ЭМГ. ЭЭГ/ЭМГ регистрируют в домашних клетках в звукоизолированном боксе с использованием программного обеспечения Dataquest ART (Data Science International, New Brighton, MN, USA) с частотой регистрации 500 Гц.

Анализ стадии сна проводят в автономном режиме с использованием программного обеспечения Sleepsign (KISSEI COMTEC CO., LTD, Nagano, Japan). Электрографическую активность 10-секундных периодов анализируют, и каждый период автоматически назначают как WAKE, REM и NREM на основе форм сигналов ЭЭГ и ЭМГ в соответствии со следующими определениями: WAKE определяют как состояние, при котором ЭМГ превышает индивидуальный порог, NREM определяют как состояние, при котором мощность дельта-волн (0,5-4 Гц) превышает индивидуальный порог без активности ЭМГ, и REM определяют как состояние, при котором мощность тета-волн (4-8 Гц) превышает 40% от общей мощности частот от 0,5 до 80 Гц при отсутствии активности ЭМГ. Основываясь на предыдущем исследовании, которое демонстрирует, что R-амисульприд является активным от 0 до 4 часов после введения (1), продолжительность каждого периода REM, WAKE и NREM рассчитывают с применением данных для первых 4 часов после введения.

Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС. Разницу между 85/15 и 50/50 амисульпридом при каждой дозе в каждой архитектуре сна (т.е. продолжительность REM сна, продолжительность NREM сна и продолжительность WAKE) в течение первых 4 часов после введения, оценивают с использованием повторных измерений однофакторного ANOVA, за которым следуют апостериорный тест множественных сравнений Бонферрони. Все статистические анализы проводят с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc., CA, USA, ver. 6.03J). Р значения меньше, чем 0,05 считают статистически значимыми.

На ФИГ.7С представлены данные сравнения носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг соотношения 85:15 (R:S-амисульприда) и рацемического амисульприда во время REM сна (мин). На ФИГ. 7D представлены данные сравнения носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг соотношения 85:15 (R:S-амисульприда) и рацемического амисульприда во время NREM сна (мин). На ФИГ. 7E представлены данные сравнения носителя с 30 мг/кг и 100 мг/кг соотношения 85:15 (R:S-амисульприда) и рацемического амисульприда во время WAKE (мин).

Результаты показывают, что общей 30 мг/кг доза амисульприда, в фиксированном соотношении (R/S=85/15) продемонстрировала большее снижение времени REM сна ( $p=0,0495$ ) и увеличение времени NREM сна ( $p=0,0083$ ) по сравнению с рацематом (R/S=50/50). Эти различия во времени REM и NREM сна не наблюдают для общей 100 мг/кг дозы амисульприда. Не было различий между 85/15 и 50/50 во времени WAKE в любых дозах, тестируемых в этом исследовании. Интенсивность уменьшения REM, по видимому, является дозозависимой от количества от R-амисульприда в общей дозе.

Действительно, каждая обработка, 30 мг/кг (50/50), 30 мг/кг (85/15), 100 мг/кг (50/50) и 100 мг/кг (85/15) содержит 15, 25,5, 50 и 85 мг/кг R-амисульприда, соответственно. Большое снижение REM сна наблюдают группе лечения, которой вводят более высокие дозы R-амисульприда. Действие R-амисульприда на уменьшение REM сна был более явным при более высоких дозах (т.е.  $\geq 50$  мг/кг R-амисульприда). Аналогичное действие также наблюдают для времени NREM сна.

В заключение отметим, что фиксированное соотношение (R/S=85/15) амисульприда проявляет большее снижение времени REM сна и увеличение времени NREM сна, чем рацемат (R/S=50/50) у свободно движущихся крыс.

#### **Примеры 4-7А и 7В Исследования на людях**

Проводят ряд клинических исследований на людях с разными дозами (R)-амисульприда, (S)-амисульприда и смеси 85:15 соотношения по массе (% масс./масс.) (R)-амисульприда и (S)-амисульприда.

#### **Пример 4: ПЭТ исследование занятости дофаминового рецептора D<sub>2</sub>**

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

Минимальную дозу (S)-амисульприда, способная занимать рецепторы дофамина D<sub>2</sub> в головном мозге с клинически значимым порогом эффекта определяют путем введения разовых доз (S)-амисульприда здоровым добровольцам, участвующим в клиническом исследовании позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ). Уставкой для минимальной эффективной дозы (S)-амисульприда является самый низкий уровень дозы, способный связывать примерно от одной четверти до одной трети дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub> мозга у добровольцев.

Занятость дофамином D<sub>2</sub> (S)-амисульприда после однократного перорального введения исследуют у здоровых добровольцев с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) вместе с высокоселективным меченым атомом ПЭТ D<sub>2</sub>. Субъектов включают в исследование с целью получить узкий (<2-кратный) интервал прогноза для RO<sub>50</sub> (дозы, необходимой для 50% занятости рецептора D<sub>2</sub>). В день -1 (до введения дозы) для каждого субъекта проводят базовое сканирование ПЭТ (90 минут), которое служит контролем. В день 1 (S)-амисульприд вводят перорально в виде 10 мл раствора для приема внутрь, приготовленного в аптеке клинического центра. Пероральный раствор включает цитратный буферный раствор с pH 4,5, содержащий моногидрат лимонной кислоты, дигидрат тринатрийцитрата и воду. Концентрация может быть определена по количеству (S)-амисульприда и общему объему. Используют дозы 25, 45, 100 и 200 мг. Селективный индикатор ПЭТ D<sub>2</sub> (<sup>11</sup>C PHNO) затем вводят внутривенно перед сканированием PET после введения дозы. В заранее установленное время после введения меченого атома для ПЭТ, сканирование ПЭТ после введения дозы (90 минут) начинают и проводят примерно через 3, 8 и 27 часов после введения дозы. Образцы плазмы собирают в течение сеанса ПЭТ сканирования и анализируют на уровни (S)-амисульприда. Концентрации в плазме достигают пика через 3 часа и снижаются в несколько раз до уровня, близкого к

исходному в течение 27 часов. Выведение (S)-амисульприда соответствует двухфазному периоду полувыведения, указанному для амисульприда, который характеризуется начальной фазой выведения от 2 до 5 часов и конечным периодом полувыведения из плазмы приблизительно 12 часов. (A.J. Coukell et al, CNS Drugs 6(3), 237-256 (1996)).

Анализ упрощенной эталонной модели ткани (SRTM) с хвостатым ядром и скорлупой, служащими представляющими интерес областями (ROI), и мозжечком в качестве эталонной области, используют для оценки занятости  $D_2$ . Чтобы более точно определить взаимосвязь между занятостью  $D_2$  и дозами S-амисульприда, наблюдаемую занятость  $D_2$  для каждой дозы/субъекта наносят на график в зависимости от производной концентрации в плазме, чтобы определить уровни доз, связанные с занятостью от 30% до 50% мозга дофаминовыми рецепторами  $D_2$ .

На ФИГ. 8 представлены аналитические данные клинических исследований на людях ( $n=6$ ) по эффектам связывания (S)-амисульприда с дофаминовыми рецепторами  $D_2$ . Сканирование ПЭТ проводят через 27 часов после введения дозы, и определяют, что количество (S)-амисульприда, приводящее к 50% занятости ( $RO_{50}$ ), составляет 92 мг с доверительным интервалом  $\pm 95\%$  от 72 мг до 124 мг.

Неожиданно было обнаружено, что, учитывая снижение концентрации в плазме, стабильная занятость мозга  $D_2$ , тем не менее, наблюдалась до 27 часов. Для сравнения, другой быстро выводимый антагонист  $D_2$ , кветиапин, имеет период полувыведения примерно 7 часов и минимальное значение занятости  $D_2$ , связанное с минимальным уровнем концентрации в плазме. (C.L. Delaney and C.B. Nemeroff, Clin. Pharmacokinetics, 40 (7), 509-522 (2001); D.C. Mamo et al., J. Clin. Psychiatry, 69:1, 81-86 (2008)). Таким образом, неожиданно было обнаружено, что через 27 часов (более двух полных периодов полураспада) занятость мозга  $D_2$  в исследовании (пример 6 исследований на людях) у субъектов, которым вводят смесь ((R)-амисульприд:(S)-амисульприд) остается таким же высоким, как и через 8 часов после введения дозы.

#### **Пример 5: Исследование уменьшения REM**

Минимальную дозу (R)-амисульприда, способную значительно подавлять сон с быстрым движением глаз (REM) у здоровых добровольцев с клинически значимым эффектом определяют путем введения (R)-амисульприда в виде 20 мл перорального раствора, приготовленного в аптеке клинического центра, добровольцам, участвующим в клиническом исследовании полисомнографии (PSG). Пероральный раствор содержит цитратный буферный раствор с pH 4,5, содержащий моногидрат лимонной кислоты, дигидрат тринатрийцитрата и воду. Концентрация может быть определена по количеству (S)-амисульприда и общему объему. Уменьшение REM является биомаркером, используемым для определения клинически значимых уровней антагонизма 5-HT<sub>7</sub> и его фармакодинамики. Уменьшение REM сна оценивают по общему времени в минутах, проведенному в REM сне, и по латентности в минутах до REM сна. Определяют, что примерной минимальной эффективной дозой (R)-амисульприда является доза, способная ингибировать быстрый сон более чем примерно на 10 минут. Уменьшение REM у людей-

добровольцев является признанным трансляционным биомаркером, полезным для определения доз для антидепрессивного эффекта у пациентов.

Дозу (R)-амисульприда, способную подавлять сон с быстрым движением глаз (REM) у людей, определяют у здоровых субъектов в ходе простого слепого рандомизированного двухстадийного двухстороннего перекрестного исследования полисомнографии в клинике (PSG) с контролем по плацебо, однократной пероральной дозы (R)-амисульприда. Субъекты получают однократную дозу (R)-амисульприда или плацебо в каждую из двух последовательных ночей, субъекты получают лекарственное средство в одну ночь или другую из двух последовательных ночей. Два уровня доз (R)-амисульприда (340 мг или 600 мг) вводят на 2 разных стадиях клинического исследования. Первичной конечной точкой является уменьшение REM сна, как определено в моменты времени после введения дозы в измерениях латентности REM сна, времени REM сна в минутах и доли уменьшения времени REM сна по отношению к общему времени сна.

На ФИГ. 9 представлены аналитические данные клинических исследований на людях (n=33) по действию (R)-амисульприда на уменьшение REM сна. Значением времени уменьшения REM являются среднеквадратические средние отличия от плацебо, и планки погрешностей представляют 90% доверительный интервал (ДИ). В таблицах 21-23 представлены данные этого исследования.

Результаты, представленные в таблицах 21-23, определяют на основе анализа данных на основе линейной смешанной модели с условиями для лечения, периода и последовательности лечения в качестве фиксированных эффектов, соответствующего исходного значения в качестве непрерывной ковариаты, и связью между PSG при лечении и исходным уровнем показателя, и субъекта включают в последовательность как случайный эффект, поправка Кенварда и Роджера для степеней свободы и неструктурированная ковариационная структура для моделирования внутрипредметной корреляции. В таблицах 21-23 используют следующие сокращения: PSG=полисомнография; ДИ=доверительный интервал; LS=метод наименьших квадратов; REM=быстрое движение глаз; СО=стандартная ошибка.

ТАБЛИЦА 21

Уменьшение REM сна и % уменьшения времени REM сна

(R)-амисульприд против плацебо

Первичная конечная точка PSG (единица)	Лечение	n	LS Среднее (СО)	90% ДИ	LS Среднее Разница (СО)	90% ДИ
время	Плацебо	13	107,98	(98,23,	-31,39 (7,99)	(-45,17, -

REM (минуты)			(5,65)	117,72)		17,61)
	(R)- амисульпри д 600 мг	13	76,59 (5,65)	(66,85, 86,33)		
время REM (минуты)	Плацебо	20	110,05 (4,69)	(102,08, 118,02)	-18,45 (4,91)	(-26,99, - 9,91)
	(R)- амисульпри д 340 мг	20	91,60 (4,69)	(83,63, 99,57)		

ТАБЛИЦА 22

% снижения времени REM сна

**(R)-амисульприд против плацебо**

Первичная конечная точка PSG (единица)	Лечение	n	LS Среднее (CO)	90% ДИ	LS Среднее Разница (CO)	90% ДИ
Доля REM (%)	Плацебо	13	24,30 (1,14)	(22,33, 26,27)	-6,24 (1,45)	(-8,87, -3,61)
	(R)- амисульпри д 600 мг	13	18,06 (1,14)	(16,09, 20,03)		
Доля REM (%)	Плацебо	20	25,69 (0,92)	(24,13, 27,25)	-4,15 (1,09)	(-6,04, -2,25)
	(R)- амисульпри д 340 мг	20	21,55 (0,92)	(19,98, 23,11)		

ТАБЛИЦА 23

Латентность REM сна

**(R)-амисульприд против плацебо**

Первичная я	Лечение	n	LS Среднее	90% ДИ	LS Среднее Разница	90% ДИ
----------------	---------	---	---------------	--------	-----------------------	--------

конечная точка PSG (единица)			(CO)		(CO)	
Латентность REM сна (минуты)	Плацебо	13	89,06 (7,71)	(75,72, 102,40)	20,30 (9,39)	(3,28, 37,31)
	(R)-амисульприд 600 мг	13	109,35 (7,71)	(96,01, 122,69)		
Латентность REM сна (минуты)	Плацебо	20	77,03 (9,42)	(61,01, 93,04)	28,23 (9,82)	(11,15, 45,30)
	(R)-амисульприд 340 мг	20	105,25 (9,42)	(89,23, 121,27)		

Однократная пероральная доза 340 мг (R)-амисульприда приводит к сокращению времени, проведенного в фазе REM сна на 10-27 минут, уменьшению количества ночи, проведенной в фазе REM сна на 2-6 процентных пунктов, и увеличению латентности до первого REM от 11 до 45 минут (диапазоны для 90% доверительных интервалов).

Однократная пероральная доза 600 мг (R)-амисульприда приводит к сокращению времени, проведенного в фазе REM сна на 18-45 минут, уменьшению количества ночи, проведенной в фазе REM сна на 4-9 процентных пунктов, и увеличению латентности до первого REM от 3 до 37 минут (диапазоны для 90% доверительных интервалов). Кроме того, в этом исследовании R-амисульприд хорошо переносится. Из 13 субъектов, получавших R-амисульприд в дозе 600 мг, 3 субъекта сообщили о побочных эффектах. Показатели жизнедеятельности и ЭКГ в норме.

Клинические испытания примеров 4 и 5 на людях выявили разные фармакологические эффекты между R- и S-энантиомерами амисульприда. Взаимосвязь между дозой и занятостью S-амисульприда определяет минимальные эффективные дозы от 25 мг до 100 мг для уровней занятости D<sub>2</sub> от 20% до 50%. Кроме того, однократной дозы R-амисульприда (600 мг) было достаточно для получения клинически значимого и статистически значимого уменьшения REM сна, что указывает на серотонинергический (5-HT<sub>7</sub>) антагонизм R-амисульприда у людей.

**Пример 6: Исследование занятости дофаминовым рецептором D<sub>2</sub> 85:15, R:S смесью**

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

Занятость дофамином  $D_2$  измеряют с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) вместе с высокоселективным меченым атомом  $D_2$  и ПЭТ 11C- $PHNO$ . Сканирование ПЭТ выполняют до и после дозирования. Занятость дофаминового рецептора  $D_2$  рассчитывают для каждого сканирования ПЭТ после введения дозы посредством региональной оценки потенциала связывания относительно несменяемого компонента ( $BP_{ND}$ ). Эти оценки получают с использованием упрощенной эталонной модели ткани (SRTM) с мозжечком, служащим эталонной областью. Представляющие интерес области мозга включают богатые  $D_2$  области, такие как хвостатое тело и скорлупа. Идентификацию областей мозга проводят с использованием совместной регистрации изображений ПЭТ со сканами T1-взвешенной МРТ (структурного головного мозга) с высоким разрешением для каждого субъекта.

Первичной конечной точкой этого исследования является определение взаимосвязи между дозой (общей мг) композиции с фиксированным соотношением и ее занятостью дофаминовыми рецепторами  $D_2$  мозга у здоровых субъектов с использованием ПЭТ.

На ФИГ. 10А представлены данные клинического исследования на людях ( $n=11$ ) по связыванию с дофаминовыми рецепторами  $D_2$  в соотношении 85:15 по массе (% масс./масс.) композиции (R)-амисульприда к (S)-амисульприду.

Клинические испытания из примеров 4-6 на людях показали, что увеличение отношения (R)-амисульприда к (S)-амисульприду изменяет фармакологию неодинаковых энантиомерных смесей амисульприда. Увеличение доли (R)-амисульприда по отношению к (S)-амисульприду изменяет баланс клинически значимых фармакологических активностей от соединения, доминирующего по рецептору дофамина  $D_2$  (рацемата), до композиции, предпочитающей фармакодинамику 5-HT<sub>7</sub>.

Клинические испытания из примеров 5 и 6 на людях неожиданно обнаружили, что, учитывая снижающиеся концентрации в плазме, стабильная занятость головного мозга  $D_2$ , тем не менее, наблюдалась до 27 часов. Для сравнения, другой быстро элиминирующийся антагонист  $D_2$ , кветиапин, имеет период полувыведения примерно 7 часов и минимальное значение занятости  $D_2$ , связанное с минимальным уровнем концентрации в плазме. (C.L. Delaney and C.B. Nemeroff, Clin. Pharmacokinetics, 40 (7), 509-522 (2001); D.C. Mamo et al., J. Clin. Psychiatry, 69:1, 81-86 (2008)). Таким образом, было неожиданно обнаружено, что через 27 часов (более двух полных периодов полураспада) занятость мозга  $D_2$  в исследовании у субъектов, которым вводили смесь 85:15 ((R)-амисульприда:(S)-амисульприда), все еще оставалась высокой, такой как была через 8 часов после введения

дозы.

Клинические испытания из примеров 4 и 5 на людях также определили, что композиция с фиксированным соотношением 85:15 (R)-амисульприда к (S)-амисульприду обеспечивает наивысшее соотношение наложения эффекта 5-HT<sub>7</sub> (необходимого для поддержания снижения количества REM сна примерно от 20 до 45 минут, латентности REM сна примерно 15 минут и уменьшения общего времени REM сна относительно общего времени сна примерно на 5%) на занятость D<sub>2</sub> в диапазоне примерно 30% до примерно 50%.

На ФИГ. 10В и 10С суммированы данные из примеров 4-6 и показано существенное наложение эффекта 5-HT<sub>7</sub> на занятость рецептора D<sub>2</sub> от 30% до 50%, которое может быть достигнуто при введении в соотношении 85:15 по массе (% масс./масс.) смеси (R)-амисульприда с (S)-амисульпридом. На ФИГ. 10В представлены данные по рацемату (соотношение 50:50 по массе смеси (R)-амисульприда к (S)-амисульприду), и на ФИГ. 10С представлены данные по соотношению 85:15 по массе смеси (R)-амисульприда к (S)-амисульприду.

На ФИГ. 10В показано, что желаемый терапевтический эффект, связанный с антагонизмом серотонина 5-HT<sub>7</sub>, не может быть достигнут с рацемической смесью, не приводя также к уровням занятости D<sub>2</sub>, связанным с побочными эффектами EPS. Например, даже для более низких эффектов антагонизма 5-HT<sub>7</sub> (например, уменьшение количества REM сна примерно на 20), занятость D<sub>2</sub> составляет примерно 78%, уровень, сильно связанный с побочными эффектами, связанными с EPS. Соответственно, рацемический амисульприд не может обеспечивать антидепрессивный эффект (R)-(+)-амисульприда, обнаруженный авторами настоящего изобретения, в дозах, которые также имеют менее чем примерно 60% занятости рецептора D<sub>2</sub>. Соответственно, дозы рацемического амисульприда, которые обеспечивают менее чем примерно 60% занятости рецептора D<sub>2</sub>, не могут обеспечить достаточный серотонинергический антагонизм, чтобы обеспечить обнаруженный антидепрессивный эффект (R)-(+)-амисульприда.

На ФИГ. 10С показан терапевтический агент с энантиомерным соотношением R:S (85:15), который обеспечивает как желаемый эффект дофамина D<sub>2</sub> на уровнях занятости D<sub>2</sub>, обычно не связанных с побочными эффектами EPS, так и желаемый серотонинергический антагонизм, который обеспечивает обнаруженный антидепрессивный эффект (R)-(+)-амисульприда. В разных вариантах осуществления изобретения, авторы настоящего изобретения обнаружили, что от примерно 200 мг до примерно 700 мг общего амисульприда при соотношении R:S 85:15 по массе может обеспечивать терапевтический эффект дофамина D<sub>2</sub> и терапевтический серотонинергический антагонизм при уменьшении и/или устранении негативных побочных эффектов, обычно связанных с высокой занятостью D<sub>2</sub>.

С другой стороны, на ФИГ. 19А, 19В и 19С представлены аналитические данные о влиянии смесей амисульприда.

На ФИГ. 19А представлены данные клинических исследований на людях эффектов

(R)-амисульприда (темные круги) на 5-HT<sub>7</sub> (уменьшение количества минут REM сна) из Примера 5, где по оси абсцисс на верхнем графике указано значение 50:50 рацемического амисульприда, а по оси абсцисс на нижнем графике показано соотношение 85:15 по массе (% масс./масс.) R:S-амисульприда. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси (верхний график) и в соотношении R:S амисульприда 85:15. Количество общего амисульприда снижается путем изменения смеси R:S амисульприда. Например, в рацемической смеси потребуется 680 мг амисульприда для введения 340 мг (R)-амисульприда. Напротив, при соотношении R:S 85:15 400 мг амисульприда обеспечили бы 340 мг (R)-амисульприда.

На ФИГ. 19В представлены данные клинических исследований на людях по связыванию с дофаминовыми рецепторами D<sub>2</sub> (S)-амисульприда и соотношения 85:15 по массе (% масс./масс.) (R)-амисульприда к (S)-амисульприду. По оси абсцисс на верхнем графике отложен рацемический амисульприд 50:50. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси (верхний график). На верхнем графике показано влияние (S)-амисульприда (серые кружки) на занятость D<sub>2</sub> на основе данных из Примера 4. На верхнем графике, примерно 30-50% занятости D<sub>2</sub> ассоциировано с примерно 77-184 мг рацемического амисульприда, который соответствует примерно 39-92 мг (S)-амисульприда и примерно 39-92 мг (R)-амисульприда. По оси абсцисс на нижнем графике показано отношение (R)-амисульприда к (S)-амисульприду 85:15. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в соотношении R:S-амисульприда 85:15 (нижний график). На нижнем графике показано влияние (S)-амисульприда (серые кружки) и соотношения 85:15 (белые ромбы) на занятость D<sub>2</sub> на основании данных из Примера 4 и Примера 6, соответственно. Нижний график показывает, что примерно 30-50% занятости D<sub>2</sub> ассоциировано с примерно 257-614 мг R:S-амисульприда при соотношении 85:15, что соответствует примерно 39-92 мг (S)-амисульприда и примерно 218-522 мг (R)-амисульприда. Совершенно очевидно, что соотношение R:S-амисульприда 85:15 обеспечивает большее количество R-энантиомера, чем S-энантиомера.

На ФИГ. 19С показано существенное наложение эффекта 5-HT<sub>7</sub> с 30%-50% занятостью рецептора D<sub>2</sub>, которое может быть достигнуто при введении в соотношении 85:15 (R)-амисульприда к (S)-амисульприду. По оси абсцисс на верхнем графике отложено общее количество рацемического амисульприда. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в рацемической смеси. Серые заштрихованные кружки представляют данные для (S)-амисульприда из Примера 4, показывающие влияние (S)-амисульприда на занятость D<sub>2</sub>. Темные круги представляют данные для (R)-амисульприда из Примера 5, показывающие влияние (R)-амисульприда на 5-HT<sub>7</sub>. По оси абсцисс на нижнем графике показано общее количество амисульприда R:S в соотношении 85:15. Обозначения в мг указывают количество указанного энантиомера в смеси с соотношением 85:15 (нижний график). Серые заштрихованные кружки представляют данные для (S)-амисульприда из Примера 4, показывающие влияние (S)-амисульприда на

занятость  $D_2$ . Темные круги представляют данные для (R)-амисульприда из Примера 5, показывающие влияние (R)-амисульприда на 5-HT<sub>7</sub>. Белые ромбы представляют данные для амисульприда R:S в соотношении 85:15 из Примера 6 (занятость  $D_2$ ).

Как видно на ФИГ. 19С, верхний график, примерно 30-50% занятости  $D_2$  ассоциировано с примерно 77-184 мг рацемического амисульприда, что соответствует примерно 39-92 мг (S)-амисульприда и примерно 39-92 мг (R)-амисульприда (верхний график). Однако примерно 39-92 мг (R)-амисульприда недостаточно для достижения достаточного эффекта 5-HT<sub>7</sub>, связанного с обнаруженной антидепрессивной активностью. Как показано пунктирной линией и сплошными черными кружками, 340 мг (R)-амисульприда обеспечивает уменьшение фазы REM сна примерно на 20 минут. 340 мг (R)-амисульприда, проецируемое на кривую рацемического амисульприда (сплошная линия), показывает, что степень занятости  $D_2$  составляет 78%, что находится в диапазоне, который связан с побочными эффектами. Точно так же, как показано пунктирной линией и сплошными черными кружками, 600 мг (R)-амисульприда обеспечивает уменьшение фазы REM сна примерно на 30 минут. 600 мг (R)-амисульприда, спроецированные на кривую рацемического амисульприда (сплошная линия), показывают, что занятость  $D_2$  составляет 86%, что выше уровня занятости, связанного со значительными побочными эффектами занятости дофаминового рецептора  $D_2$ .

Кроме того, как показано на ФИГ. 19С, нижний график, примерно 275-614 мг амисульприда (соотношение R:S 85:15) обеспечивает примерно 30-50% антагонизма  $D_2$ . Количество примерно 257-614 мг (соотношение R:S 85:15) соответствует примерно 39-92 мг (S)-амисульприда и примерно 218-522 мг (R)-амисульприда. Соотношение R:S-амисульприда 85:15 обеспечивает большее количество R-энантиомера, чем S-энантиомера. Это, в свою очередь, позволяет вводить большее количество (R)-амисульприда, чем (S)-амисульприда, чтобы избежать побочных эффектов, связанных с занятостью  $D_2$ , при этом, как обнаружили изобретатели, все еще обеспечивая достаточный эффект 5-HT<sub>7</sub>. Рацемическая смесь амисульприда не дает и не может обеспечить такое неравное количество (R) и (S)-амисульприда. Таким образом, изобретатели обнаружили, что соотношение R:S амисульприда 85:15 обеспечивает существенное наложение интервалов доз двух энантиомеров, что обеспечивает их соответствующие эффекты  $D_2$  и 5-HT<sub>7</sub>.

#### **Пример 7А: Клинические исследования на людях (ФК и интервал QT)**

В части 1 этих клинических исследований на людях, единичные твердые пероральные дозы композиции с фиксированным соотношением (R)-амисульприда к (S)-амисульприду 85:15 по массе вводят здоровым добровольцам в общих количествах композиции 200 мг (170 мг R-амисульприда:30 мг S-амисульприда). Изучают три состава: состав IR и три состава матричных таблеток MR, как указано в Таблице 24А. Каждому добровольцу вводят разные составы с 7-дневным периодом вымывания между сменой состава. Воздействие каждого состава на субъекта отслеживают в течение 48 часов.

В Части 2 этих клинических исследований на людях, единичные твердые

пероральные дозы композиции с фиксированным соотношением (R)-амисульприда к (S)-амисульприду 85:15 по массе вводят здоровым добровольцам в общих количествах композиции 200 мг (170 мг R-амисульприда:30 мг S-амисульприда). Изучают четыре состава: состав IR и два состава матричных таблеток MR, как указано в Таблице 24B, и состав Партии 3Z, представленной в Таблице 24A. Каждому добровольцу вводят разные составы с 7-дневным периодом вымывания между сменой состава. Воздействие каждого состава на субъекта отслеживают в течение 48 часов.

Как в Части 1, так и в Части 2, концентрации общего амисульприда в плазме крови (объединенные энантиомеры R и S) измеряют за 3 часа до дозирования ( $\pm 15$  минут), в течение 15 минут после дозирования, в следующие интервалы времени после дозирования ( $\pm 5$  минут): 10, 20, 30, 45, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280 минут; 24 часа после дозирования ( $\pm 15$  минут); через 27 часов после введения дозы ( $\pm 15$  минут) и 48 часов после дозирования ( $\pm 15$  минут).

ТАБЛИЦА 24A

Композиции таблетки MR из примера 7A

Компонент		Функция	Партия	Партия	Партия
			2Z (10%)	3Z (25%)	4Z (15%)
			мг/таб.	мг/таб.	мг/таб.
Внутригранульный компонент	(R)-амисульприд	АФИ	170	170	170
	(S)-амисульприд	АФИ	30	30	30
	D-маннит <sup>*1</sup>	Наполнитель	29,5	29,5	29,5
	Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	29,5	29,5	29,5
	Поливиниловый спирт	Связующий агент	5,5	5,5	5,5
	Очищенная вода <sup>*2</sup> (связующий растворитель)	Растворитель	72	72	72
Итого (гранульный компонент) <sup>*5</sup>			264,5	264,5	264,5
Экстрагранульный компонент	Гипромеллоза <sup>*3</sup>	Агент пролонгированного высвобождения	50,0	125,0	75,0
	D-маннит <sup>*4</sup>	Наполнитель	178,0	103,0	153,0
	Стеарат магния	Смазывающий	7,5	7,5	7,5

		агент			
Общая масса таблетки (мг)			500	500	500

\* 1: Кристаллический порошок, Pearlitol 50C (Roquette)

\* 2: Вода удаляется во время обработки.

\* 3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

\* 4: Высушенный распылением порошок Pearlitol 100SD (Roquette)

\* 5: После удаления воды во время обработки

ТАБЛИЦА 24В

Композиции таблеток MR из примера 7А, только часть 2

Компонент		Функция	Партия 5Z (20%)	Партия 6Z (40%)
			мг/таб.	мг/таб.
Внутригрануль ный компонент	(R)-амисульприд	АФИ	170	170
	(S)-амисульприд	АФИ	30	30
	D-маннит <sup>*1</sup>	Наполнитель	29,5	29,5
	Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	29,5	29,5
	Поливиниловый спирт	Связующий агент	5,5	5,5
	Очищенная вода <sup>*2</sup> (связующий растворитель)	Растворитель	72	72
Итого (гранульный компонент) <sup>*5</sup>			264,5	264,5
Экстрагрануль ный компонент	Гипромеллоза <sup>*3</sup>	Агент пролонгирован ного высвобождения	100,0	200,0
	D-маннит <sup>*4</sup>	Наполнитель	128,0	28,0
	Стеарат магния	Смазывающий агент	7,5	7,5
Общая масса таблетки			500	500

\* 1: Кристаллический порошок, Pearlitol 50C (Roquette)

\* 2: Вода удаляется во время обработки.

\* 3: Metolose SR 90SH - 100SR (Shin Etsu)

\* 4: Высушенный распылением порошок Pearlitol 100SD (Roquette)

\* 5: Вода удаляется во время обработки.

ТАБЛИЦА 25

Состав таблетки IR (партия 1Z) из примера 7A, часть 1 и часть 2

<b>Компонент</b>	<b>Функция</b>	<b>Количество (мг/таблетка)</b>
<b>Основной планшет</b>		
(R)-амисульприд	АФИ	170,0
(S)-амисульприд	АФИ	30,0
D-маннит	Наполнитель	167,5
Частично прежелатинизированный крахмал	Наполнитель	100,0
Частично гидролизированный поливиниловый спирт	Связующий агент	10,0
Очищенная вода <sup>*2</sup>	Растворитель для грануляции	qs
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	15,0
Стеарат магния	Смазывающий агент	7,5
Масса сердцевинки таблетки		500,0
<b>Подвеска для пленки</b>		
Гипромеллоза	Покрывающий агент	3,78
Макрогол 400	Покрывающий агент	0,38
Оксид титана	Покрывающий агент	1,89
Тальк	Покрывающий агент	1,36
Оксид железа желтый	Краситель	0,11
Оксид железа красный	Краситель	0,05
Дистиллированная вода	Растворитель для покрытия	qs
Карнаубский воск	Полировальный агент	0,01

Компонент	Функция	Количество (мг/таблетка)
Общая масса		507,58

qs означает quantum sufficiat (столько, сколько необходимо)

На ФИГ. 22А-22D представлены данные о средних концентрациях общего амисульприда в плазме крови (вместе взятых R- и S-энантиомеров) в зависимости от времени для двенадцати субъектов (n=12) в части 1 настоящего исследования. В ТАБЛИЦЕ 26А перечислены данные, представленные на ФИГ. 22А-22D, а также представлено стандартное отклонение ( $\sigma$ ) среднего значения. На ФИГ. 22А-22D представлены данные для субъектов, которым успешно вводили все составы части 1 примера 7А (n=12), то есть для субъектов, которым вводили партию 1Z, партию 2Z, партию 4Z, партию 3Z и партию 3Z в сытом состоянии.

На ФИГ. 22Е-22К представлены данные о средних концентрациях общего амисульприда в плазме крови (вместе взятых R- и S-энантиомеров) в зависимости от времени для субъектов в части 1 и части 2 этого примера. Данные, представленные для субъектов части 1, отличаются от данных, представленных на ФИГ. 22А-22D, тем, что данные для всех субъектов представлены на ФИГ. 22Е, 22F, 22Н и 22I. На ФИГ. 22Gm, 22J и 22К представлены данные по участникам части 2 этого исследования. Восемнадцати субъектам вводят Партию 5Z (n=18 для большинства временных точек), и семнадцати субъектам вводят Партию 6Z (n=17 для большинства временных точек) в части 2 этого исследования. В таблицах 26В и 26С представлены данные, показанные на фиг 22Е-22К, и также представлено стандартное отклонение ( $\sigma$ ) среднего.

#### ТАБЛИЦА 26А

Средняя концентрация в плазме крови амисульприда (нг/мл) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) (n=12) данных, приведенных на ФИГ. 22А-22D

Время (часы)	Партия 1Z (IR)		Партия 2Z (10%)		Партия 4Z (15%)		Партия 3Z (25%)		Партия 3Z (25%) Сытое состояние	
	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$
0	0,53	0,10	0,53	0,10	0,50	0,00	0,50	0,00	0,50	0,00
0,17	7,64	9,86	1,03	0,92	1,35	1,49	0,83	0,70	0,50	0,00
0,33	46,82	40,56	12,28	26,25	6,23	5,01	4,62	6,08	0,63	0,33
0,5	80,46	55,85	24,60	38,51	13,40	11,45	10,10	9,18	1,32	1,46

0,75	132,0 2	72,99	56,75	38,66	32,19	19,96	16,73	11,38	4,13	4,59
1	134,5 7	67,22	72,33	38,40	40,79	22,74	20,97	9,27	9,77	10,65
1,33	156,4 4	121,71	81,96	44,44	46,82	30,52	35,74	13,64	28,19	40,00
1,67	182,9 5	162,32	102,82	62,52	58,02	37,32	45,98	23,33	49,30	73,57
2	257,9 3	254,93	143,33	125,7 2	66,08	41,41	73,88	58,22	61,97	70,94
2,33	370,7 2	391,80	176,38	180,3 7	88,71	60,61	98,21	85,95	91,63	103,76
2,67	356,5 6	318,41	224,82	259,1 6	147,5 5	158,90	116,45	98,53	113,3 4	124,23
3	337,2 2	252,92	272,19	346,4 8	185,5 2	176,82	124,83	93,35	124,9 5	101,15
3,33	320,3 3	185,11	271,03	288,3 5	218,6 3	219,97	124,75	73,57	141,3 0	129,53
3,67	345,9 2	177,01	288,08	247,0 1	243,9 1	206,05	134,04	66,44	146,4 2	128,12
4	345,9 2	148,68	305,14	234,2 7	244,7 7	172,26	156,81	86,32	157,4 3	106,42
4,33	376,7 5	180,40	343,17	214,9 1	234,0 6	111,57	169,28	92,11	174,1 5	116,29
4,67	357,7 5	179,05	368,17	170,2 5	224,2 5	90,07	197,43	86,48	214,6 5	112,30
5	343,9 2	132,76	345,58	149,7 4	235,2 5	87,69	184,88	96,64	230,7 6	99,92
5,5	288,0 8	87,67	303,58	137,9 5	237,7 9	133,68	169,12	79,79	238,7 5	83,73
6	267,5 0	86,62	286,50	149,5 6	219,2 8	127,58	154,79	67,05	230,5 0	70,59
6,5	223,6 7	67,02	245,50	115,1 5	210,1 7	119,65	144,68	64,10	205,2 0	56,65
7	209,3	69,27	221,63	93,77	181,5	80,57	136,45	57,70	188,7	53,94

	3				9				1	
7,5	195,5	66,44	198,83	77,97	173,4	73,53	126,19	52,11	163,6	50,69
	8				4				4	
8	189,2	81,10	182,48	72,36	156,9	64,91	118,13	46,18	145,8	46,48
	5				8				3	
9	154,3	57,16	156,95	64,70	135,5	63,07	105,87	43,95	119,8	38,25
	3				4				0	
10	130,3	45,56	133,57	58,64	116,0	53,70	92,68	36,34	101,1	32,23
	1				3				5	
11	111,8	49,19	113,67	50,63	93,29	39,68	81,10	33,98	84,08	27,58
	9									
12	92,99	33,61	99,89	42,28	82,59	33,74	70,23	26,78	69,77	20,65
14	77,87	26,09	77,50	29,25	64,01	23,95	59,75	21,41	56,53	16,30
16	61,58	19,88	64,99	26,08	54,32	19,12	48,86	16,62	47,40	14,09
18	51,79	17,94	54,04	21,65	45,04	15,39	42,49	15,15	38,95	12,08
20	43,29	16,05	47,29	19,19	40,89	13,89	38,72	13,60	33,93	10,15
22	36,06	11,99	39,46	16,22	35,37	11,33	35,62	13,45	30,58	9,08
24	31,17	9,84	34,82	13,23	31,39	9,82	32,02	12,60	28,62	8,57
27	26,68	8,44	30,03	11,23	25,08	8,20	28,67	12,45	23,72	7,42
48	8,76	5,07	10,93	5,61	10,62	5,38	11,54	7,24	10,17	5,84

ТАБЛИЦА 26В

Средняя концентрация в плазме крови амисульприда (нг/мл) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) данных, приведенных на ФИГ. 22Е, 22F, 22Н и 22I

Время (часы)	Партия 1Z (IR)		Партия 2Z (10%)		Партия 4Z (15%)		Партия 3Z (25%)		Партия 3Z (25%) Сытое состояние	
	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$
0	0,84	NC	0,85	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
0,17	9,01	9,63	2,33	3,1	1,95	1,75	1,41	0,96	NC	NC
0,33	39,8	37,7	12,5	24	6,26	4,98	3,95	5,56	1,29	0,389
0,5	68,6	54,5	24,7	35,3	11,8	11,3	8,39	8,48	1,6	1,61

0,75	118	75,8	63,5	46,5	29,6	19,8	17,5	12,8	4,13	4,59
1	131	61,8	82,1	48,2	40,2	23,6	26,4	21,5	9,77	10,6
1,33	170	114	92,8	46,4	51,4	35,6	41,9	27,6	28,2	40
1,67	186	143	119	67,6	64,7	39,9	55,8	39,4	49,3	73,6
2	241	219	166	127	75,4	45,4	80,8	58,4	62	70,9
2,33	319	338	193	165	97,9	60,7	119	97,8	91,6	104
2,67	316	279	249	240	149	146	146	124	113	124
3	323	241	300	324	181	163	179	205	125	101
3,33	338	231	331	329	213	203	188	215	141	130
3,67	368	215	343	277	239	190	196	203	146	128
4	372	187	342	234	262	176	193	150	157	106
4,33	419	249	378	224	290	227	201	130	174	116
4,67	391	207	377	161	274	196	215	109	215	112
5	392	199	357	147	259	116	201	111	231	99,9
5,5	308	111	308	131	246	126	183	92,5	239	83,7
6	281	97,1	285	137	227	120	168	81,2	231	70,6
6,5	235	72	247	113	215	111	157	73,2	205	56,6
7	222	73,3	225	92,3	188	76,5	149	66,5	189	53,9
7,5	200	67,6	202	74,7	177	68,4	137	60,5	164	50,7
8	190	78,2	188	72,6	161	60,6	130	57,6	146	46,5
9	154	55,5	159	62,8	137	58,2	114	49,4	120	38,3
10	131	44,8	135	56,4	119	49,8	94,6	36,1	101	32,2
11	114	46,1	114	48,6	94,5	36,6	84,9	35,6	84,1	27,6
12	93	32,7	100	41,9	82,6	31,1	73,5	28,7	69,8	20,6
14	76,5	25,9	78,8	30,7	64,2	22	61,1	21,6	56,5	16,3
16	60,4	19,7	65,6	26,3	53,9	17,7	50,8	18,3	47,4	14,1
18	49,5	17,5	54,5	22,1	44,5	14,2	43,3	15,3	39	12,1
20	41,3	15,6	47,7	18,8	40,5	12,9	39,2	13,7	33,9	10,2
22	35,7	12,2	39,5	15,8	34,9	10,6	35,4	13,1	30,6	9,08
24	31,3	10,1	34,8	13,1	30,8	9,23	32,5	12,5	28,6	8,57
27	25,7	8,28	29,9	11,8	24,7	7,8	28,9	12,6	23,7	7,42
48	9,12	4,98	10,7	5,2	10,6	5,05	11,6	6,89	10,2	5,84

НС=не рассчитывается

ТАБЛИЦА 26С

Средняя концентрация в плазме крови амисульприда (нг/мл) и стандартное

отклонение ( $\sigma$ ) данных, приведенных на ФИГ. 22G, 22J и 22K

Время (часы)	Партия 1Z (IR)		Партия 3Z (25%)		Партия 5Z (20%)		Партия 6Z (40%)	
	Часть 2		Часть 2		Часть 2		Часть 2	
	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$	[нг/мл]	$\sigma$
0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
0,17	7,01	14	2,18	2,88	0,87	0,53	1,18	0,52
0,33	53,3	57,1	5,75	7,06	3,97	3,44	5,42	4,81
0,5	107	123	12,4	12,7	7,86	5,72	10,2	6,85
0,75	128	98,9	26,3	16,5	17	14	20	12,8
1	136	84,9	38,2	23,8	32,5	23,2	25,2	16,4
1,33	149	74,6	42,4	27,1	51,4	32,4	33,4	19,7
1,67	172	82,1	53	29,1	62,9	44,4	38,6	22,5
2	238	176	65,3	29,7	82	50,9	53,2	37
2,33	297	236	74,7	25,5	102	64,3	81,8	79,4
2,67	362	340	87,7	30,7	114	75,5	99,5	87,2
3	401	330	101	54,5	136	93,8	132	134
3,33	449	276	142	111	164	115	166	169
3,67	501	280	180	135	180	108	170	157
4	525	294	221	150	203	109	185	164
4,33	522	261	257	143	276	181	208	136
4,67	478	228	280	153	325	216	251	170
5	452	199	357	209	330	189	244	178
5,5	403	203	343	228	336	228	234	130
6	354	163	292	200	287	183	204	111
6,5	294	123	239	130	230	127	173	87
7	271	109	215	111	205	109	157	72,7
7,5	237	84,3	183	96	183	90	139	63,7
8	217	83,8	168	85,9	173	78,9	130	53,3
9	180	66,8	137	62,7	150	63,4	106	41,9
10	153	55,3	121	53,4	129	55	94,2	41,5
11	122	46,1	104	42,1	108	42,6	83,5	33,5
12	107	39,5	88,4	37	97,3	41,7	77,2	34,8
14	78	22,7	66,9	28,8	73,1	31,4	64	28,3
16	64,2	25,7	56	24,5	62,3	27,9	56,1	23,1

18	53,1	14,2	47,3	19,2	50,7	20,7	46,6	20,2
20	46,1	18,1	41 год	15,8	44,6	18,7	42,1	19,5
22	39,9	15,4	36,8	14,4	38,4	15,4	38,7	18,7
24	35,9	15,2	33	13,3	34,9	14,3	36,8	19,4
27	29,9	12,1	28,3	11,7	29,8	12,2	35 год	17,4
48	9,91	5,01	10,7	4,93	12,2	7,38	12,9	7,11

NC=не рассчитывается

На ФИГ. 20А-20В представлены, соответственно, среднее геометрическое  $S_{max}$  и АUC для субъектов части 1 этого исследования. Планки погрешностей на ФИГ. 20А-20В представляют собой 95% доверительные интервалы. На ФИГ. 20А-20В представлены данные для субъектов, которым успешно вводят все составы части 1 примера 7А ( $n=12$ ), то есть для субъектов, которым вводили Партию 1Z, Партию 2Z, Партию 4Z, Партию 3Z и Парти. 3Z в сытом состоянии. В таблице 27А представлены данные, представленные на ФИГ. 20А-20В. Данные в таблице 27А представляют собой среднее геометрическое  $S_{max}$  и АUC субъектов, нижний 95% доверительный интервал (L ДИ) и верхний 95% доверительный интервал (U ДИ).

На ФИГ. 20С-20D представлены, соответственно, среднее геометрическое  $S_{max}$  и АUC для субъектов части 2 этого исследования (закрашенные квадраты) по сравнению с субъектами части 1 (белые квадраты). Планки погрешностей на ФИГ. 20С-20D представляют собой 95% доверительные интервалы.

В таблицах 27В и 27С представлены данные, представленные на ФИГ. 20С-20D. Данные в таблицах 27В и 27С представляют геометрическое среднее  $S_{max}$  и АUC субъектов, нижний 95% доверительный интервал (L ДИ), верхний 95% доверительный интервал (U ДИ) и коэффициент вариации (CV%). В таблице 27В представлены данные для субъектов части 1 этого исследования для всех субъектов, которым вводят соответствующий состав. В таблице 27С представлены данные для субъектов части 2 этого исследования для всех субъектов, которым вводят соответствующий состав.

На ФИГ. 21А-21В представлены, соответственно, средние  $S_{max}$  и АUC для субъектов части 1 этого исследования, где значения  $S_{max}$  и АUC нормализованы для каждого субъекта по значениям  $S_{max}$  и АUC этого субъекта при введении таблетки IR, т. е. таблетки, имеющей состав, по существу, аналогичный составу Партии 1Z. На ФИГ. 21С представлены средние данные  $T_{max}$  для субъектов части 1 этого исследования. Планки погрешностей на ФИГ. 21А-21С представляют 95% доверительные интервалы. На ФИГ. 21А-21С представлены данные для субъектов, которым успешно вводят все составы части 1 примера 7А ( $n=12$ ), то есть для субъектов, которым вводят Партию 1Z, Партию 2Z, Партию 4Z, Партию 3Z и Партию 3Z в сытом состоянии.

На ФИГ. 21D-21Е представлены, соответственно, среднее геометрическое  $S_{max}$  и АUC для субъектов части 2 этого исследования (закрашенные квадраты) по сравнению с объектами части 1 (белые квадраты), где значения  $S_{max}$  и АUC были нормализованы для

каждого субъекта значения  $C_{max}$  и AUC этого субъекта при введении таблетки IR, т.е. таблетки, имеющей композицию, по существу аналогичную композиции Партии 1Z. На ФИГ. 21F представлены данные о среднем геометрическом  $T_{max}$  для субъектов части 2 данного исследования (закрашенные квадраты) по сравнению с субъектами части 1 (белые квадраты). Планки погрешностей на ФИГ. 21D-21F представляют 95% доверительные интервалы.

В таблице 28A представлены данные, представленные на ФИГ. 21A-21B, в таблице 29A представлены данные  $C_{max}$  и AUC для отдельных субъектов в части 1 этого исследования, и в таблице 30A представлены данные  $T_{max}$  для отдельных субъектов в части 1 этого исследования. Данные, приведенные в таблице 28A представляют нормализованное среднее испытуемых  $C_{max}$  и AUC, где  $C_{max}$  и AUC отдельного субъекта нормированы на их IR значение, стандартное отклонение, и нижний 95% доверительный интервал (L ДИ) и верхний 95% доверительный интервал (U ДИ).

В таблицах 28B и 28C представлены данные, представленные на ФИГ. 21D-21E, в таблице 29B представлены данные  $C_{max}$  и AUC для отдельных субъектов в части 2 этого исследования, и в таблице 30B представлены данные  $T_{max}$  для отдельных субъектов в части 2 этого исследования.

Данные в таблице 28B представляют нормализованное среднее значение  $C_{max}$  и AUC субъектов для всех субъектов, которым вводят соответствующий состав в части 1 этого исследования, где  $C_{max}$  и AUC отдельного субъекта нормализованы к их значению IR, и нижний 95% доверительный интервал (L ДИ) и верхний 95% доверительный интервал (U ДИ).

Данные в таблице 28C представляют нормализованное среднее значение  $C_{max}$  и AUC субъектов для всех субъектов, которым вводят соответствующий состав в части 2 этого исследования, где  $C_{max}$  и AUC отдельного субъекта нормализованы к их значению IR, и нижний 95% доверительный интервал (L ДИ) и верхний 95% доверительный интервал (U ДИ).

В таблице 31A представлены данные по отношению общей AUC амисульприда от введения к  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) к общей AUC амисульприда от введения до бесконечности ( $AUC_{0-∞}$ ) для отдельных субъектов в части 1 этого исследования, и среднего отношения ( $\pm 95\%$  доверительный интервал для среднего) для разных составов. AUC выражается в часах\*нг/мл.

В таблице 31B представлены данные по отношению общей AUC амисульприда от введения к  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) к общей AUC амисульприда от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ) для отдельных субъектов в части 1 этого исследования и среднего отношения ( $\pm 95\%$  доверительный интервал для среднего) для разных составов. AUC выражается в часах\*нг/мл.

В таблице 31C представлены данные об отношении общей AUC амисульприда от введения к  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) к общей AUC амисульприда от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ) для отдельных субъектов в части 2 этого исследования и среднего отношения ( $\pm 95\%$

доверительный интервал для среднего) для разных составов. AUC выражается в часах\*нг/мл.

В частях 1 и 2 этого исследования фармакокинетику состава с немедленным высвобождением (партия 1Z) сравнивают с фармакокинетикой разных составов с модифицированным высвобождением у субъектов после перорального введения. C<sub>max</sub>, наблюдаемая в части 1 после введения состава с модифицированным высвобождением Партии 3Z (среднее геометрическое=238 нг/мл), снижается по сравнению со значением C<sub>max</sub>, наблюдаемым для состава с немедленным высвобождением (среднее геометрическое=567 нг/мл). В этом исследовании C<sub>max</sub>, наблюдаемая после введения состава с модифицированным высвобождением Партии 3Z, составляет примерно 50% от C<sub>max</sub>, наблюдаемой после введения состава с немедленным высвобождением Партии 1Z. Снижение C<sub>max</sub>, наблюдаемое для состава с модифицированным высвобождением Партии 3Z, сопровождается уменьшением биодоступности. AUC снижается на примерно до 60% от таковой для состава IR. При введении в сытом состоянии, состав с модифицированным высвобождением Партии 3Z сохраняет аналогичные значения C<sub>max</sub> и AUC, но имеет более длительный T<sub>max</sub> по сравнению с составом с немедленным высвобождением Партии 1Z.

В части 2 было замечено, что после введения состава с модифицированным высвобождением Партии 5Z максимальная концентрация общего амисульприда была достигнута через 2,33-7 часов после введения дозы (в среднем 4,84 часа), после чего концентрации следуют двухфазному или трехфазному снижению, оставаясь исчисляемыми до конечной точки времени выборки 48 часов после дозирования у всех субъектов. Выведение состава с модифицированным высвобождением Партии 5Z имеет средний геометрический период полувыведения 15-15,5 часов. Состав с модифицированным высвобождением Партии 5Z дает снижение C<sub>max</sub> примерно на 33-37% и уменьшение AUC (0-48) примерно на 24-28% по сравнению с составом с немедленным высвобождением (Партия 1Z) при том же уровне дозы. Период полувыведения является относительно неизменным по отношению к составу с немедленным высвобождением (IR), наблюдается незначительное увеличение примерно 2,5 часов. Вариабельность всех параметров была аналогичной для состава IR и состава с модифицированным высвобождением Партии 5Z.

Было замечено, что после введения состава с модифицированным высвобождением Партии 6Z максимальная концентрация общего амисульприда достигалась от 2,33 до 6 часов после введения дозы (в среднем 4,67 часа), после чего концентрации следовали двухфазному или трехфазному снижению, оставаясь количественно определяемыми до конечной точки отбора образцов 48 часов после дозирования у всех субъектов. Выведение состава с модифицированным высвобождением Партии 6Z имеет средний период полувыведения 15,9-16,1 часов. Состав с модифицированным высвобождением Партии 6Z привел к снижению C<sub>max</sub> примерно на 51-54% и уменьшению AUC (0-48) примерно на 38-42% по сравнению с составом с немедленным высвобождением (Партия 1Z) при том

же уровне дозы. Период полувыведения является относительно неизменным по отношению к составу с немедленным высвобождением (IR) с небольшим увеличением примерно 3,5 часа. Вариабельность параметров AUC была аналогичной между таблеткой IR и составом с модифицированным высвобождением Партии 6Z, однако вариабельность была немного увеличена для Cmax.

В этом исследовании «состояния сытости» достигают путем предоставления завтрака, потребляемого в течение максимального периода 25 минут, с дозированием, происходящим через 30 минут после начала завтрака. Субъектам предлагается принимать пищу равномерно в течение 25-минутного периода, и они должны съесть 90% еды, чтобы получить дозу.

ТАБЛИЦА 27А

Cmax (нг/мл) и AUC (нг\*ч/мл) для разных композиций в части 1

Параметр	Партия 1Z IR	Партия 2Z (10%)	Партия 4Z (15%)	Партия 3Z (25%)	Партия 3Z (25%) Состояние сытости
Cmax	567	424	297	238	269
L ДИ	411	275	206	176	210
U ДИ	780	652	429	210	345
AUC	3811	3426	2715	2478	2615
L ДИ	3157	2594	2033 г.	1831	2027
U ДИ	4600	4525	3627	3353	3374

ТАБЛИЦА 27В

Cmax (нг/мл) и AUC (нг\*ч/мл) для разных композиций в части 1 (все субъекты)

Параметр	Партия 1Z ИК	Партия 2Z (10%)	Партия 4Z (15%)	Партия 3Z (25%)	Партия 3Z (25%) состояние сытости
Cmax	567	462	337	252	269
L ДИ	437	331	238	186	210
U ДИ	736	645	477	342	345
CV%	54,1	66,0	65,9	62,0	38,0
AUC	3600	3360	2660	2330	2350
L ДИ	3040	2720	2120	1830 г.	1870 г.
U ДИ	4270	4150	3340	2960	2950

CV%	33,9	39,7	41,1	47,7	34,8
-----	------	------	------	------	------

ТАБЛИЦА 27С

Стах (нг/мл) и АUC (нг\*ч/мл) для разных композиций в части 2

Параметр	Партия 1Z ИК	Партия 5Z (20%)	Партия 3Z (25%)	Партия 6Z (40%)
Стах	634	390	397	298
L ДИ	477	289	297	213
U ДИ	842	527	531	417
CV%	57,3	66,5	56,4	72,8
AUC <sub>(0-48)</sub>	4120	2910	2790	2510
L ДИ	3420	2390	2270	2060
U ДИ	4970	3540	3430	3060
CV%	36,3	41,2	38,4	39,9

ТАБЛИЦА 28А

Нормализованные Стах и АUC для разных композиций в части 1 (субъекты, которым успешно вводят все композиции части 1 Примера 7А (n=12))

Параметр	Партия 1Z IR	Партия 2Z (10%)	Партия 4Z (15%)	Партия 3Z (25%)	Партия 3Z (25%) состояние сытости
Стах	1	0,781	0,595	0,453	0,556
SD	н/д	0,230	0,363	0,169	0,375
L ДИ	н/д	0,626	0,351	0,339	0,304
U ДИ	н/д	0,936	0,839	0,566	0,808
AUC	1	0,893	0,713	0,631	0,686
SD	н/д	0,148	0,234	0,186	0,268
L ДИ	н/д	0,794	0,556	0,506	0,506
U ДИ	н/д	0,992	0,870	0,756	0,866

ТАБЛИЦА 28В

Нормализованные Стах и АUC для разных композиций в хчасти 1 (для всех субъектов)

Параметр	Партия 1Z IR	Партия 2Z (10%)	Партия 4Z (15%)	Партия 3Z (25%)	Партия 3Z (25%) состояние сытости

Смах	1	0,791	0,596	0,461	0,487
L ДИ	н/д	0,622	0,431	0,358	0,345
U ДИ	н/д	1,01	0,824	0,593	0,688
AUC	1	0,899	0,733	0,654	0,658
L ДИ	н/д	0,805	0,610	0,567	0,533
U ДИ	н/д	1,00	0,882	0,754	0,811

ТАБЛИЦА 28С

Нормализованные Смач и AUC для разных композиций в части 2

Параметр	Партия 1Z	Партия 5Z	Партия 3Z	Партия 6Z
	IR	(20%)	(25%)	(40%)
Смах	1	0,645	0,637	0,483
L ДИ	н/д	0,493	0,508	0,392
U ДИ	н/д	0,845	0,798	0,595
AUC	1	0,735	0,683	0,603
L ДИ	н/д	0,644	0,603	0,521
U ДИ	н/д	0,838	0,773	0,699

ТАБЛИЦА 29А

Смах и AUC по темам для разных композиций в части 1

Субъе кт	Партия 2Z (10%)		Партия 4Z (15%)		Партия 3Z (25%)		Партия 3Z (25%) состояние сытости		Партия 1Z IR	
	Смах	AUC	Смах	AUC	Смах	AUC	Смах	AUC	Смах	AUC
1	230	2015	125	1388	85,8	982	134	1364	424	2699
2	417	3050	262	2930	270	2820	NC	NC	494	3580
5	406	3300	992	3600	330	3390	NC	NC	1110	4760
6	1080	5470	NC	NC	936	5190	NC	NC	933	5660
7	1260	5568	634	3583	305	2613	252	2821	1200	5280
8	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	813	4390
12	652	4162	589	4005	246	2640	206	2293	325	2933
13	212	2366	232	1990	158	1615	243	2169	402	2907
16	525	3735	778	4306	242	2792	311	2975	497	3348

17	165	2292	188	3362	164	3841	379	4076	240	3182
18	590	4564	375	3214	366	3267	304	2050 г.	658	4494
20	538	3112	301	3128	342	2923	529	4137	1070	4291
21	NC	NC	NC	NC	93	1090	NC	NC	248	1740
22	789	5358	334	3299	241	3096	191	2466	861	5031
23	229	1908	161	1125	270	1334	199	1421	458	2435
25	392	5390	325	3750	257	3439	309	2654	429	4796
26	664	4296	300	2952	408	3579	296	3396	665	4925

NC=не рассчитывается

ТАБЛИЦА 29В

Сmax и AUC по темам для разных композиций в части 2

Субъект	Партия 5Z (20%)		Партия 3Z (25%)		Партия 6Z (40%)		Партия 1Z (IR)	
	Сmax	AUC	Сmax	AUC	Сmax	AUC	Сmax	AUC
78	454	2210	459	1920	356	1520	1070	3920
79	562	3910	257	2440	121	1660	386	3470
80	870	5450	442	3690	560	3690	1220	7640
81	595	3450	603	4000	514	3110	1470	5800
83	194	2360	575	2520	367	2320	609	2770
84	512	2980	736	3370	513	3230	912	5470
85	202	2240	364	2830	268	2260	564	3780
91	618	3320	453	2320	454	2130	958	4610
93	353	1460	118	1140	98,2	1090	245	1990
97	425	4130	634	3600	244	2690	570	5510
99	740	5150	923	5720	281	3490	781	6150
102	137	2410	261	2240	84,1	1820	300	2840
107	347	2090	331	3420	611	5370	798	4610
111	249	1390	NC	NC	NC	NC	NC	NC
112	133	2250	303	2840	295	2380	294	2920
113	1040	4640	NC	NC	856	3540	807	4580
114	283	3220	NC	NC	196	2950	NC	NC
115	514	3570	244	2480	238	2420	494	3660

NC=не рассчитывается

ТАБЛИЦА 30А

Тmax (часы) по субъектам для разных композиций в части 1

Субъект	Партия 2Z (10%)	Партия 4Z (15%)	Партия 3Z (25%)	Партия 3Z (25%) состояние сытости	Партия 1Z IR
	Тmax (часы)	Тmax (часы)	Тmax (часы)	Тmax (часы)	Тmax (часы)
1	3,33	4,67	3,33	6	2,67
2	3,67	5,00	4,33	NC	3,67
5	4,33	4,33	3,67	NC	4,33
6	3,33	NC	3,33	NC	3,33
7	3	3	2,67	5,5	2,33
8	NC	NC	NC	NC	5,00
13	2	3,67	4	5,5	2,33
16	4,33	3,67	4,67	4,33	4
17	4,67	6,5	4	5,5	5
18	4,67	3,67	5	5,5	3,67
20	5	5	2,33	3,67	2,33
21	NC	NC	5,0	NC	4,40
22	4,33	4,67	4,67	7	4,67
23	4,33	4,33	4,33	5,5	4,33
25	5,5	5,5	5,5	5	6
26	2,33	3	4,33	6,5	1,67

NC=не рассчитывается

ТАБЛИЦА 30В

Тmax (часы) по субъектам для разных композиций в части 2

Субъект	Партия 5Z (20%)	Партия 3Z (25%)	Партия 6Z (40%)	Партия 1Z (IR)
	Тmax (часы)	Тmax (часы)	Тmax (часы)	Тmax (часы)
78	3,33	3,33	2,33	3,67
79	5,50	4,00	5,00	4,33
80	5,50	4,33	4,00	4,00
81	4,33	5,00	3,00	3,00
83	2,33	4,00	3,33	2,67
84	4,67	5,00	5,50	5,50
85	5,00	4,67	4,67	4,67

91	4,33	4,00	4,67	2,33
93	4,67	4,00	5,00	5,00
97	5,00	5,50	5,50	4,67
99	5,50	5,50	6,00	4,00
102	6,00	5,50	6,00	4,33
107	5,00	5,50	4,00	3,67
111	4,67	NC	NC	NC
112	7,00	5,00	4,67	4,00
113	4,67	NC	5,00	4,33
114	4,00	NC	4,33	NC
115	6,00	3,67	4,67	3,33

NC=не рассчитывается

ТАБЛИЦА 31А

(AUC<sub>0-Tmax</sub>)/(AUC<sub>0-INF</sub>) для разных композиций в части 1

Субъект	Партия 1Z (IR)	Партия 2Z (10%)	Партия 4Z (15%)	Партия 3Z (25%)	Партия 3Z (25%) состояние сытости
	AUC <sub>0-Tmax</sub> AUC <sub>0-INF</sub>				
1	0,137	0,135	0,245	0,131	0,331
7	0,141	0,132	0,123	0,063	0,163
12	0,324	0,279	0,181	0,133	0,176
13	0,136	0,064	0,185	0,152	0,187
16	0,185	0,128	0,141	0,117	0,151
17	0,179	0,154	0,178	0,074	0,154
18	0,227	0,276	0,151	0,162	0,214
20	0,121	0,145	0,122	0,055	0,220
22	0,161	0,151	0,145	0,108	0,210
23	0,318	0,189	0,179	0,142	0,313
25	0,240	0,181	0,125	0,123	0,159
26	0,082	0,103	0,136	0,175	0,282
Средни й	0,19±0,04	0,16±0,04	0,16±0,02	0,12±0,02	0,21±0,04

ТАБЛИЦА 31В

(AUC<sub>0-Tmax</sub>)/(AUC<sub>0-48</sub>) для разных композиций в части 1

Субъект	Партия 1Z (IR)	Партия 2Z (10%)	Партия 4Z (15%)	Партия 3Z (25%)	Партия 3Z (25%) состояние сытости
	AUC <sub>0-Tmax</sub> AUC <sub>0-48</sub>				
1	0,138	0,141	0,265	0,132	0,337
2	0,254	0,213	0,224	0,186	NC
5	0,243	0,315	0,216	0,154	NC
6	0,164	0,157	NC	0,168	NC
7	0,144	0,136	0,128	0,066	0,173
8	0,191	NC	NC	NC	NC
12	0,339	0,292	0,189	0,151	0,190
13	0,142	0,073	0,195	0,160	0,203
16	0,191	0,140	0,148	0,135	0,170
17	0,217	0,174	0,230	0,102	0,196
18	0,232	0,287	0,157	0,167	0,219
20	0,128	0,151	0,138	0,067	0,239
21	0,202	NC	NC	0,214	NC
22	0,176	0,167	0,177	0,138	0,292
23	0,323	0,193	0,184	0,152	0,323
25	0,248	0,202	0,133	0,135	0,174
26	0,085	0,107	0,146	0,188	0,317
Средний	0,20±0,3	0,18±0,04	0,18±0,02	0,15±0,02	0,24±0,04

NC=не рассчитывается

ТАБЛИЦА 31С

(AUC<sub>0-Tmax</sub>)/(AUC<sub>0-48</sub>) для разных композиций в части 2

Субъект	Партия 1Z (IR)	Партия 5Z (20%)	Партия 3Z (25%)	Партия 6Z (40%)
	AUC <sub>0-Tmax</sub> AUC <sub>0-48</sub>	AUC <sub>0-Tmax</sub> AUC <sub>0-48</sub>	AUC <sub>0-Tmax</sub> AUC <sub>0-48</sub>	AUC <sub>0-Tmax</sub> AUC <sub>0-48</sub>

78	0,210	0,187	0,144	0,098
79	0,262	0,253	0,125	0,229
80	0,191	0,194	0,156	0,145
81	0,202	0,153	0,097	0,064
83	0,180	0,049	0,225	0,149
84	0,363	0,138	0,136	0,144
85	0,242	0,204	0,131	0,078
91	0,141	0,194	0,129	0,195
93	0,279	0,181	0,200	0,186
97	0,285	0,248	0,267	0,155
99	0,206	0,202	0,225	0,192
102	0,182	0,163	0,152	0,127
107	0,215	0,298	0,180	0,131
111	NC	0,218	NC	NC
112	0,208	0,224	0,199	0,161
113	0,235	0,170	NC	0,208
114	NC	0,152	NC	0,126
115	0,200	0,256	0,106	0,115
Средний	0,23±0,03	0,19±0,03	0,17±0,03	0,15±0,02

NC=не рассчитывается

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что кинетика всасывания амисульприда в желудочно-кишечном тракте является неравномерной и приводит к кратковременным высоким концентрациям лекарственного средства при  $T_{max}$ , и что кинетика проницаемости амисульприда через гематоэнцефалический барьер, по-видимому, уникальна среди того, что известно о нейролептиках при занятости мозга. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что изомеры амисульприда обладают продолжительностью фармакодинамики мозга, которая выходит далеко за рамки фармакокинетики плазмы. Таким образом, в разных вариантах осуществления изобретения, авторы изобретения представляют лекарственные препараты MR с кинетикой для снижения  $C_{max}$  терапевтических агентов (85:15 R:S амисульприда), при этом сохраняя занятость мозга, обеспечивающую терапевтические эффекты.

Кроме того, в этом исследовании также проводят измерения удлинения интервала QT. Субъектам вводят однократную твердую пероральную дозу фиксированного соотношения состава (R)-амисульприда к (S)-амисульприду 85:15 по массе в количестве общей композиции 200 мг (170 мг R-амисульприда:30 мг S- амисульприда) в разных составах. В частности, измерения интервала QT для субъектов в этом исследовании

проводят для состава IR (партия 1Z), трех модифицированных составов, вводимых натошак (т. е. составов партии 2Z, партии 3Z и партии 4Z), и одного состава с модифицированным высвобождением в сытом состоянии (т.е. состав партии 3Z в сытом состоянии).

Измерения интервала QT для субъектов в этом исследовании проводят с помощью непрерывных ЭКГ в 12 отведениях, записанных с помощью мониторов Холтера в течение минимум 25 часов после введения дозы. Монитор Холтера крепят к испытуемым до начала непрерывной записи. Монитор Холтера запускают примерно за 2-3 часа до дозирования и продолжают после введения дозы. ЭКГ извлекают из непрерывной записи центральной лаборатории ЭКГ по меньшей мере из 3 временных точек до введения дозы (-45, -30 и -15 минут) и в 13 временных точках после введения дозы, в следующие моменты времени: 20, 45, 80, 120, 160, 200, 240, 280 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы и через 5,5, 6,5, 7,5, 9, 12 и 24 часа ( $\pm 10$  минут) после введения дозы. В каждый момент времени субъекты лежат на спине не менее 10 минут до и 5 минут после момента извлечения. Центральная лаборатория ЭКГ использует передовой компьютеризированный и статистический процесс для извлечения ЭКГ из непрерывных записей. Во время указанных окон извлечения ЭКГ из непрерывных записей извлекают 10-секундные цифровые записи ЭКГ в 12 отведениях путем определения периодов записей с наименьшей доступной вариабельностью сердечного ритма и шумом. В каждый указанный момент времени извлекают до 10 повторов ЭКГ. Все считываемые сердечные циклы из этих копий ЭКГ оценивают по множеству показателей качества, включая стабильность сердечных сокращений, изменение частоты сердечных сокращений, шум и другие параметры, и делят на категории с высокой и низкой достоверностью. Все экстрасистолы с низкой достоверностью полностью проверяют и вручную оценивают техническими специалистами по ЭКГ с использованием критериев "прошел-не прошел". Экстрасистолы, признанные приемлемыми при ручном просмотре, включают в анализ.

Исходные данные получают, соответственно, для 14, 13, 16 и 13 субъектов в периоды лечения с использованием Партии 2Z, Партии 4Z, Партии 3Z и Партии 3Z в сытом состоянии, и для 17 субъектов, которым вводят IR состав Партии 1Z. Исходные показатели ЧСС и QTcF находятся в пределах ожидаемых для здорового взрослого населения со средним исходным ЧСС при лечении от 60,2 до 61,8 уд/мин и средним исходным значением QTcF при лечении от 402,9 до 414,5 мс. Измеренные исходные значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и QTcF приведены в таблице 32, где n - количество субъектов, СОТ - стандартное отклонение, СО - стандартная ошибка, L 90% ДИ - нижний 90% доверительный интервал, и U 90% ДИ - это верхний 90% доверительный интервал.

#### ТАБЛИЦА 32

##### Базовые параметры

Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z	ПАРТИЯ 4Z	ПАРТИЯ 3Z	ПАРТИЯ 3Z	ПАРТИЯ 1Z
					состояние сытости	
QTcF (мс)	п	14	13	16	13	17
	Среднее (СОТ)	411,4 (19,83)	407,5 (18,76)	412,7 (19,97)	402,9 (18,81)	414,5 (20,26)
	СО	5,30	5,20	4,99	5,22	4,91
	L 90% ДИ	402,03	398,25	403,98	393,57	405,97
	U 90% ДИ	420,80	416,79	421,48	412,16	423,12
	Медиана	409,5	403,5	411,0	398,1	408,6
ЧСС (уд/мин)	п	14	13	16	13	17
	Среднее (СО)	61,8 (6,39)	61,4 (6,79)	60,8 (7,96)	60,2 (6,57)	60,9 (8,51)
	SE	1,71	1,88	1,99	1,82	2,06
	L 90% ДИ	58,75	58,00	57,34	56,92	57,30
	U 90% ДИ	64,80	64,71	64,32	63,41	64,51
	Медиана	62,0	60,2	59,3	57,6	57,7

Суммарные наблюдаемые значения для ЧСС и изменения от базовой линии,  $\Delta$ ЧСС, представлены в таблице 33, и наблюдаемые значения для QTcF и изменение от базовой линии,  $\Delta$ QTcF, представлены в таблице 34. В таблицах 33 и 34, СО означает стандартную ошибку, L 90% ДИ означает нижний 90% доверительный интервал, и U 90% ДИ означает верхний 90% доверительный интервал, Min означает минимальное наблюдаемое значение, Max означает максимальное наблюдаемое значение, и n означает количество субъектов.

Среднее изменение ЧСС по сравнению с исходным уровнем ( $\Delta$ ЧСС) было аналогичным для всех типов лечения, за исключением лечения в состоянии сытости Партии 3Z, где среднее  $\Delta$ ЧСС увеличивается сразу после введения дозы, вероятно, из-за влияния переваривания пищи на ЧСС. В первые 240 минут после введения дозы среднее значение  $\Delta$ ЧСС для других видов лечения варьируется от -1,6 до 3,2 ударов в минуту, в то время как среднее  $\Delta$ ЧСС при лечении в состоянии сытости Партии 3Z достигает 10,8 ударов в минуту через 20 минут после введения дозы. С 280 минут до 24 часов после введения дозы среднее значение  $\Delta$ ЧСС варьируется от 1,9 до 10,9 ударов в минуту для всех курсов лечения, с очень похожими паттернами в разные периоды лечения.

Среднее отклонение QTcF от исходного уровня ( $\Delta$ QTcF) было наибольшим через 280 минут после введения дозы для всех обработок, при этом среднее значение  $\Delta$ QTcF для партии 1Z (состав IR) и партии 2Z достигает 14,4 и 14,1 мс, соответственно.

#### ТАБЛИЦА 33

Сводка наблюдаемых значений и отклонений от исходных значений ЧСС

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
Исходный уровень	ЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	61,8 (6,4)	61,4 (6,8)	60,8 (8,0)	60,2 (6,6)	60,9 (8,5)
		СО	1,71	1,88	1,99	1,82	2,06
		Медиана	62	60,2	59,3	57,6	57,7
		L 90% ДИ	58,75	58,00	57,34	56,92	57,30
		U 90% ДИ	64,80	64,71	64,32	63,41	64,51
		Min, Max	51,76	54,77	51,76	53,77	52,87
20 мин после введения	ЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	61,4 (6,0)	61,6 (6,5)	60,3 (7,6)	71,1 (8,5)	59,4 (7,4)
		СО	1,60	1,81	1,90	2,36	1,80
		Медиана	61,5	60,2	59,3	70	58,5
		L 90% ДИ	58,60	58,35	56,93	66,91	56,23
		U 90% ДИ	64,28	64,81	63,58	75,31	62,53
		Min, Max	52,74	54,78	50,76	59,87	47,78
	ΔЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	-0,3 (2,9)	0,2 (2,3)	-0,6 (3,2)	10,9 (4,4)	-1,5 (4,4)
		СО	0,79	0,63	0,81	1,23	1,07
		Медиана	-0,6	0	-0,1	11,9	-1,1
		L 90% ДИ	-1,72	-0,90	-1,98	8,75	-3,39
		U 90% ДИ	1,06	1,35	0,84	13,14	0,33
		Min, Max	-5,3	-5,4	-6,7	2,16	-10,6
45 мин после приема	ЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	61,3 (6,9)	61,6 (7,1)	60,0 (7,1)	68,2 (6,9)	60,6 (7,0)
		СО	1,84	1,98	1,77	1,91	1,70
		Медиана	61	62,4	59,7	68,3	59,9
		L 90% ДИ	(8,05	58,03	56,89	64,84	57,67

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
		U 90% ДИ	64,57	65,08	63,10	71,66	63,60
		Min, Max	53,78	53,79	49,77	60,83	48,77
	ΔЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	-0,5 (3,4)	0,2 (4,5)	-0,8 (3,2)	8,1 (3,9)	-0,3 (4,7)
		СО	0,90	1,26	0,80	1,07	1,14
		Медиана	-1,4	1,4	-0,9	8,2	0,7
		L 90% ДИ	-2,05	-2,04	-2,24	6,18	-2,27
		U 90% ДИ	1,13	2,45	0,56	9,99	1,72
		Min, Max	-6,5	-13,4	-9,4	2,14	-10,8
80 мин после введения	ЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	60,5 (7,1)	59,8 (6,0)	59,6 (8,7)	66,7 (6,9)	59,7 (7,6)
		СО	1,90	1,67	2,17	1,91	1,83
		Медиана	59,4	59,8	59	66,3	55,9
		L 90% ДИ	57,10	56,84	55,80	63,31	56,47
		U 90% ДИ	63,85	62,80	63,40	70,11	62,86
		Min, Max	49,75	52,74	45,77	59,84	50,77
	ΔЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	-1,3 (2,9)	-1,5 (4,2)	-1,2 (3,9)	6,5 (3,9)	-1,2 (4,9)
		СО	0,77	1,15	0,97	1,07	1,19
		Медиана	-2,2	-0,4	-1,6	6,8	-0,1
		L 90% ДИ	-2,65	-3,59	-2,93	4,64	-3,33
		U 90% ДИ	0,06	0,52	0,47	8,45	0,85
		Min, Max	-6,4	-12,3	-6,6	-1,15	-14,7
120 мин после введения	ЧСС (уд/мин)	n	13	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	62,3 (8,4)	62,7 (7,0)	59,6 (8,2)	65,4 (6,4)	60,9 (8,4)
		СО	2,34	1,93	2,06	1,77	2,03

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
		Медиана	62	61,9	58,4	64	58,8
		L 90% ДИ	58,10	59,29	55,94	62,23	57,38
		U 90% ДИ	66,45	66,18	63,16	68,53	64,47
		Min, Max	51,79	54,79	46,77	58,81	46,78
	ΔЧСС (уд/мин)	n	13	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	0,6 (4,2)	1,4 (4,7)	-1,3 (5,3)	5,2 (4,5)	0,0 (4,8)
		СО	1,16	1,29	1,32	1,25	1,16
		Медиана	2,2	2,7	-0,5	6,2	0,6
		L 90% ДИ	-1,48	-0,92	-3,60	2,98	-2,00
		U 90% ДИ	2,64	3,69	1,04	7,45	2,04
Min, Max		-8,6	-13,5	-11,7	-3,13	-9,8	
160 мин после введения	ЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	63,3 (7,6)	62,5 (8,0)	61,2 (8,4)	64,9 (6,6)	59,9 (7,2)
		СО	2,03	2,21	2,09	1,82	1,75
		Медиана	63,4	62,1	59,2	65	58,8
		L 90% ДИ	59,69	58,56	57,53	61,63	56,85
		U 90% ДИ	66,88	66,43	64,86	68,12	62,96
		Min, Max	52,78	53,82	52,77	55,81	49,78
	ΔЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	1,5 (2,9)	1,1 (3,3)	0,4 (4,0)	4,7 (4,8)	-1,0 (5,5)
		СО	0,79	0,93	1,01	1,33	1,34
		Медиана	2	0,4	1,1	5,8	-0,1
		L 90% ДИ	0,12	-0,51	-1,40	2,33	-3,35
		U 90% ДИ	2,91	2,80	2,13	7,09	1,35
		Min, Max	-3,9	-5,7	-8,8	-4,12	-12,9
200 мин после	ЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее	63,9 (6,4)	62,6 (7,0)	60,7 (7,3)	64,8 (7,2)	61,9 (8,3)

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
введения		(СОТ)					
		СО	1,70	1,95	1,83	2,00	2,00
		Медиана	64,3	62,8	59,5	64	61,8
		L 90% ДИ	60,88	59,15	57,50	61,27	58,43
		U 90% ДИ	66,89	66,11	63,93	68,39	65,41
		Min, Max	53,74	54,79	52,74	56,82	46,80
	ΔЧСС (уд/мин)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	2,1 (2,8)	1,3 (1,8)	-0,1 (4,2)	4,7 (4,8)	1,0 (5,5)
		СО	0,76	0,50	1,05	1,32	1,34
		Медиана	2,3	1,4	1,1	5,1	2,5
		L 90% ДИ	0,77	0,38	-1,95	2,32	-1,33
		U 90% ДИ	3,45	2,17	1,72	7,02	3,36
		Min, Max	-3,8	-1,4	-7,9	-1,16	-10,10
		240 мин после введения	ЧСС (уд/мин)	n	14	13	16
Среднее (СОТ)	64,5 (8,1)			64,5 (7,6)	61,0 (8,2)	64,3 (7,4)	62,2 (9,4)
СО	2,17			2,10	2,06	2,04	2,28
Медиана	62,3			63,9	59,4	63,5	60
L 90% ДИ	60,66			60,77	57,39	60,65	58,21
U 90% ДИ	68,34			68,27	64,61	67,93	66,16
Min, Max	53,83			55,84	47,77	55,83	46,82
ΔЧСС (уд/мин)	n		14	13	16	13	17
	Среднее (СОТ)		2,7 (4,4)	3,2 (3,7)	0,2 (4,3)	4,1 (3,7)	1,3 (5,8)
	СО		1,18	1,04	1,09	1,03	1,41
	Медиана		2,4	3,3	1,3	4	1,6
	L 90% ДИ		0,64	1,31	-1,74	2,29	-1,18
	U 90% ДИ		4,82	5,01	2,07	5,96	3,74
	Min, Max		-5,12	-5,8	-7,7	-1,12	-8,14

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
280 мин, после введения	ЧСС (уд/мин)	n	14	13	15	13	17
		Среднее (СОТ)	71,1 (9,3)	71,2 (8,1)	70,6 (9,7)	66,4 (7,0)	69,4 (9,9)
		СО	2,50	2,25	2,50	1,95	2,41
		Медиана	69,8	70,4	68,3	68,5	70,3
		L 90% ДИ	66,70	67,15	66,19	62,91	65,17
		U 90% ДИ	75,54	75,16	74,99	69,85	73,59
		Min, Max	53,88	56,84	58,91	55,79	50,86
	ΔЧСС (уд/мин)	n	14	13	15	13	17
		Среднее (СОТ)	9,3 (5,9)	9,8 (4,9)	9,2 (7,4)	6,2 (5,6)	8,5 (7,4)
		СО	1,57	1,35	1,92	1,56	1,80
		Медиана	9,9	10,2	9,5	5,2	9,5
		L 90% ДИ	6,57	7,39	5,80	3,44	5,32
		U 90% ДИ	12,13	12,22	12,56	8,99	11,62
		Min, Max	-3,18	2,18	-2,21	-2,16	-4,19
5,5 ч после введения	ЧСС (уд/мин)	n	13	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	71,1 (6,9)	72,1 (8,0)	68,7 (9,8)	69,5 (7,4)	69,5 (8,3)
		СО	1,91	2,22	2,44	2,05	2,02
		Медиана	68,4	71,2	68,8	68,7	70,8
		L 90% ДИ	67,73	68,20	64,44	65,81	65,94
		U 90% ДИ	74,53	76,10	72,99	73,11	73,01
		Min, Max	63,84	56,84	53,84	60,85	55,85
		n	13	13	16	13	17
	ΔЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	9,2 (4,8)	10,8 (6,0)	7,9 (6,7)	9,3 (6,1)	8,6 (7,2)
		СО	1,34	1,67	1,68	1,69	1,75
		Медиана	8,9	11	6,5	5,9	8,5
		L 90% ДИ	6,84	7,82	4,94	6,28	5,51

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
		U 90% ДИ	11,61	13,77	10,82	12,31	11,62
		Min, Max	4,21	-0,24	-1,23	2,21	-10,21
		n	14	13	15	13	17
6,5 ч после введения	ЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	72,0 (8,4)	72,1 (10,1)	70,9 (9,2)	70,6 (8,1)	70,6 (8,7)
		СО	2,25	2,80	2,36	2,24	2,12
		Медиана	72,4	68,9	70	71,4	71,2
		L 90% ДИ	68,03	67,15	66,72	66,58	66,87
		U 90% ДИ	76,00	77,11	75,04	74,56	74,26
		Min, Max	59,89	59,89	53,85	59,90	54,88
		n	14	13	15	13	17
	ΔЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	10,2 (3,8)	10,8 (6,6)	9,5 (6,1)	10,4 (5,9)	9,7 (7,1)
		СО	1,03	1,82	1,57	1,63	1,72
		Медиана	9,6	8,3	9,3	9,3	11,6
		L 90% ДИ	8,43	7,52	6,72	7,50	6,65
		U 90% ДИ	12,06	14,03	12,23	13,32	12,66
		Min, Max	6,19	4,26	2,23	2,20	-6,20
		n	14	13	16	13	17
7,5 ч после введения	ЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	70,0 (10,1)	70,9 (10,7)	66,9 (9,6)	66,3 (8,8)	68,2 (9,9)
		СО	2,69	2,96	2,40	2,44	2,41
		Медиана	67,8	70,5	64,7	66	67,8
		L 90% ДИ	65,22	65,67	62,67	61,94	63,98
		U 90% ДИ	74,73	76,23	71,09	70,63	72,41
		Min, Max	55,92	57,87	53,86	57,87	50,89
		n	14	13	16	13	17
	ΔЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	8,2 (6,1)	9,6 (6,0)	6,1 (6,7)	6,1 (6,5)	7,3 (6,5)
		СО	1,62	1,66	1,67	1,81	1,57

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
		Медиана	7,6	8,8	3,7	4,3	8,4
		L 90% ДИ	5,33	6,64	3,12	2,90	4,55
		U 90% ДИ	11,07	12,55	8,98	9,34	10,02
		Min, Max	-1,19	3,23	-4,21	-4,16	-7,17
		n	14	13	16	13	17
9 часов после введения	ЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	66,9 (8,4)	66,6 (8,7)	63,2 (10,2)	62,2 (7,5)	65,0 (10,1)
		СО	2,25	2,40	2,54	2,07	2,45
		Медиана	66,1	64,3	60,4	61,8	63,5
		L 90% ДИ	62,93	62,34	58,77	58,49	60,71
		U 90% ДИ	70,88	70,90	67,68	65,88	69,26
		Min, Max	55,84	58,85	51,86	52,81	48,88
		n	14	13	16	13	17
	ΔЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	5,1 (4,4)	5,3 (4,4)	2,4 (7,1)	2,0 (4,0)	4,1 (6,2)
		СО	1,16	1,23	1,78	1,11	1,50
		Медиана	4,4	3,6	1,4	3,1	3,4
		L 90% ДИ	3,07	3,07	-0,73	0,04	1,46
		U 90% ДИ	7,19	7,46	5,52	4,00	6,70
		Min, Max	-1,13	-1,16	-10,15	-3,10	-7,13
		n	14	13	15	13	17
12 часов после введения	ЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	69,3 (8,0)	69,7 (9,5)	66,9 (8,2)	68,1 (7,0)	67,0 (9,7)
		СО	2,13	2,65	2,12	1,95	2,36
		Медиана	67,9	69	66,7	67,4	68,2
		L 90% ДИ	65,56	65,01	63,21	64,67	62,92
		U 90% ДИ	73,13	74,45	70,69	71,62	71,14
		Min, Max	58,85	55,84	55,80	59,80	51,92
		n	14	13	15	13	17
	ΔЧСС	Среднее	7,6 (3,7)	8,4 (5,4)	6,5 (4,9)	8,0 (4,0)	6,1 (5,0)

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
	(уд/мин)	(СОТ)					
		СО	1,00	1,51	1,27	1,10	1,22
		Медиана	7,7	8,4	6,7	8,5	5,5
		L 90% ДИ	5,81	5,68	4,24	6,02	(3,99
		U 90% ДИ	9,34	11,07	8,72	9,94	8,26
		Min, Max	1,14	1,18	-3,18	2,15	-3,15
		n	11	13	16	13	17
24 часа после введения	ЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	67,0 (8,6)	68,5 (9,0)	65,2 (6,8)	67,3 (7,2)	66,9 (10,6)
		СО	2,60	2,50	1,70	2,00	2,56
		Медиана	65,7	69,1	63,8	66,1	65,1
		L 90% ДИ	62,26	64,03	62,26	63,75	62,38
		U 90% ДИ	71,68	72,96	68,21	70,89	71,33
		Min, Max	59,83	52,91	54,80	58,85	49,91
		n	11	13	16	13	17
	ΔЧСС (уд/мин)	Среднее (СОТ)	4,4 (5,6)	7,1 (5,8)	4,4 (6,0)	7,2 (5,4)	6,0 (7,9)
		СО	1,67	1,60	1,50	1,49	1,92
		Медиана	4,6	5,1	4,1	7,4	6,5
		L 90% ДИ	1,36	4,2	1,78	4,49	2,60
		U 90% ДИ	7,43	10,00	7,03	9,82	9,30
		Min, Max	-4,14	-1,17	-6,14	-4,17	-12,18

ТАБЛИЦА 34

Сводка наблюдаемых значений и значений QTcF по сравнению с исходным уровнем

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
Исходный	QTcF	n	14	13	16	13	17

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
уровень	(мс)	Среднее (СОТ)	411,4 (19,8)	407,5 (18,8)	412,7 (20,0)	402,9 (18,8)	414,5 (20,3)
		СО	5,30	5,20	4,99	5,22	4,91
		Медиана	409,5	403,5	411	398,1	408,6
		L 90% ДИ	402,03	398,25	403,98	393,57	405,97
		U 90% ДИ	420,80	416,79	421,48	412,16	423,12
		Min, Max	380,447	381,445	375,444	381,443	381,448
20 мин после введения	QTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	413,1 (20,4)	406,3 (19,9)	411,3 (22,2)	401,9 (18,2)	414,0 (21,7)
		СО	5,44	5,52	5,55	5,04	5,25
		Медиана	410,6	402,1	409,8	397,7	405,7
		L 90% ДИ	403,44	396,47	401,56	392,94	404,78
		U 90% ДИ	422,70	416,13	421,03	410,92	423,12
		Min, Max	381,452	377,447	378,453	382,446	382,450
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	1,7 (5,0)	-1,2 (2,9)	-1,4 (5,8)	-0,9 (4,3)	-0,6 (3,7)
		СО	1,33	0,79	1,44	1,20	0,90
		Медиана	1	-1,3	-0,1	-0,4	-0,9
		L 90% ДИ	-0,71	-2,63	-3,97	-3,08	-2,16
		U 90% ДИ	4,02	0,19	1,09	1,21	0,98
		Min, Max	-5,11	-6,3	-13,12	-10,6	-7,8
45 мин после приема	QTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	412,7 (18,9)	407,0 (19,9)	412,7 (21,2)	399,7 (19,2)	416,0 (19,1)
		СО	5,06	5,51	5,31	5,32	4,63
		Медиана	412,9	400,5	409,8	395,2	414,2
		L 90% ДИ	403,73	397,16	403,36	390,21	407,95
		U 90% ДИ	421,66	416,80	421,98	409,18	424,11

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
		Min, Max	384,445	375,451	381,449	374,443	378,454
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	1,3 (4,1)	-0,5 (3,4)	-0,1 (3,9)	-3,2 (3,6)	1,5 (4,7)
		СО	1,10	0,95	0,98	0,99	1,14
		Медиана	0,2	-1,3	-1,5	-2,9	2,9
		L 90% ДИ	-0,67	-2,23	-1,79	-4,93	-0,49
		U 90% ДИ	3,24	1,16	1,67	-1,41	3,47
		Min, Max	-5,9	-6,5	-5,8	-10,4	-9,8
80 мин после введения		QTсF (мс)	n	14	13	16	13
	Среднее (СОТ)		415,5 (20,1)	409,4 (20,0)	414,9 (21,6)	396,9 (19,2)	420,1 (21,4)
	СО		5,38	5,55	5,41	5,32	5,20
	Медиана		414,1	404,6	413,6	395,9	417,9
	L 90% ДИ		405,95	399,48	405,45	387,38	410,98
	U 90% ДИ		425,01	419,25	424,43	406,34	429,13
	Min, Max		385,447	380,454	384,453	372,443	381,456
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	4,1 (4,1)	1,8 (3,0)	2,2 (4,6)	-6,0 (5,6)	5,5 (4,1)
		СО	1,10	0,84	1,16	1,55	1,00
		Медиана	4,8	1,1	1,7	-5,6	5,4
		L 90% ДИ	2,11	0,35	0,18	-8,76	3,76
		U 90% ДИ	6,02	3,34	4,24	-3,24	7,26
		Min, Max	-2,13	-2,9	-5,12	-17,0	-1,13
120 мин после введения	QTсF (мс)	n	13	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	416,0 (22,9)	408,9 (19,1)	414,2 (21,7)	397,2 (19,1)	421,7 (21,4)
		СО	6,36	5,30	5,42	5,28	5,18
		Медиана	416,1	402,9	412,6	389,7	431

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
		L 90% ДИ	404,68	399,48	404,64	387,78	412,62
		U 90% ДИ	427,34	418,38	423,66	406,61	430,72
		Min, Max	385,454	379,450	382,450	375,444	380,457
	ΔQTсF (мс)	n	13	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	5,9 (6,6)	1,4 (4,1)	1,4 (4,1)	-5,7 (5,2)	7,1 (8,1)
		СО	1,84	1,14	1,02	1,44	1,96
		Медиана	3,3	0	1,2	-4,6	6,3
		L 90% ДИ	2,66	-0,62	-0,37	-8,24	3,71
		U 90% ДИ	9,23	3,43	3,21	-3,11	10,54
		Min, Max	-1,21	-6,7	-5,11	-16,4	-4,33
160 мин после введения	QTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	420,3 (23,4)	408,3 (17,8)	417,9 (24,0)	396,7 (18,5)	425,2 (21,8)
		СО	6,24	4,95	6,00	5,13	5,28
		Медиана	416,3	404,1	418,9	389,8	427,6
		L 90% ДИ	409,20	399,48	407,40	387,55	416,03
		U 90% ДИ	431,30	417,12	428,45	405,85	434,45
		Min, Max	386,458	378,441	382,456	376,439	383,464
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	8,8 (8,6)	0,8 (4,6)	5,2 (5,9)	-6,2 (4,8)	10,7 (12,3)
		СО	2,29	1,27	1,48	1,34	2,97
		Медиана	6,3	0,6	4,8	-5,7	7,6
		L 90% ДИ	4,78	-1,49	2,61	-8,55	5,51
		U 90% ДИ	12,90	3,04	7,78	-3,78	15,89
		Min, Max	-2,27	-8,8	-6,18	-17,2	-6,38
200 мин после введения	QTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	423,9 (24,1)	411,8 (21,8)	421,3 (25,1)	398,5 (18,4)	425,4 (22,1)

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)	
		СО	6,44	6,05	6,27	5,10	5,35	
		Медиана	423	409,9	421,4	389,9	421,8	
		L 90% ДИ	412,48	401,02	410,35	389,39	416,04	
		U 90% ДИ	435,28	422,60	432,33	407,56	434,72	
		Min, Max	386,476	378,458	387,474	379,441	384,469	
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	16	13	17	
		Среднее (СОТ)	12,5 (11,3)	4,3 (7,2)	8,6 (8,8)	-4,4 (5,9)	10,8 (9,2)	
		СО	3,02	1,99	2,19	1,63	2,24	
		Медиана	7,6	3,1	7,8	-2,9	9,1	
		L 90% ДИ	7,12	0,74	4,77	-7,30	6,93	
		U 90% ДИ	17,82	7,84	12,45	-1,48	14,74	
		Min, Max	-2,34	-4,22	-5,36	-18,4	-3,37	
	240 мин после введения	QTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
			Среднее (СОТ)	421,5 (23,3)	413,2 (24,1)	418,6 (22,5)	399,6 (19,6)	423,3 (20,1)
СО			6,21	6,68	5,63	5,44	4,86	
Медиана			418	407,1	418,1	396,9	424,6	
L 90% ДИ			410,45	401,25	408,75	389,89	414,79	
U 90% ДИ			432,46	425,06	428,48	409,27	431,77	
Min, Max			390,475	377,462	389,462	375,444	384,456	
ΔQTсF (мс)		n	14	13	16	13	17	
		Среднее (СОТ)	10,0 (7,4)	5,6 (11,1)	5,9 (6,2)	-3,3 (5,5)	8,7 (7,9)	
		СО	1,97	3,08	1,54	1,54	1,92	
		Медиана	7,9	5,5	4,5	-1,7	8,5	
		L 90% ДИ	6,57	(0,14)	(3,19)	-6,02	5,38	
		U 90% ДИ	13,53	11,13	8,58	-0,54	12,09	
		Min, Max	0,28	-6,35	-0,25	-15,4	-5,25	
280 мин	QTсF	n	14	13	15	13	17	

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
после введения	(мс)	Среднее (СОТ)	425,4 (23,5)	415,1 (21,5)	423,2 (26,6)	404,2 (20,7)	429,0 (23,9)
		СО	6,28	5,96	6,87	5,75	5,80
		Медиана	424,2	406,1	419,7	398,6	428
		L 90% ДИ	414,27	404,49	411,10	393,94	418,88
		U 90% ДИ	436,50	425,74	435,29	414,45	439,13
		Min, Max	390,479	383,453	389,481	378,454	387,470
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	15	13	17
		Среднее (СОТ)	14,0 (10,6)	7,6 (11,9)	10,9 (11,2)	1,3 (8,8)	14,5 (10,4)
		СО	2,85	3,31	2,89	2,44	2,53
		Медиана	13	4,4	11,2	2,7	15,1
		L 90% ДИ	8,93	1,70	5,78	-3,01	10,05
		U 90% ДИ	19,01	13,49	15,97	5,67	18,87
		Min, Max	-6,32	-12,30	-7,43	-15,15	-7,35
	5,5 ч после введения	QTсF (мс)	n	13	13	16	13
Среднее (СОТ)			420,4 (22,1)	408,3 (18,2)	416,1 (28,2)	403,7 (17,8)	420,8 (25,2)
СО			6,12	5,06	7,04	4,94	6,11
Медиана			417,1	405,8	409,1	396,1	419
L 90% ДИ			409,53	399,30	403,77	394,88	410,10
U 90% ДИ			431,34	417,34	428,45	412,49	431,43
Min, Max			385,475	377,439	377,478	385,444	380,467
ΔQTсF (мс)		n	13	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	6,6 (10,2)	0,8 (11,1)	3,4 (13,0)	0,8 (7,5)	6,2 (10,2)
		СО	2,83	3,07	3,24	2,09	2,46
		Медиана	8,2	4,2	1,6	3,3	4,3
		L 90% ДИ	1,58	-4,67	-2,30	-2,90	1,92
		U 90% ДИ	11,66	6,26	9,07	4,54	10,52

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
		Min, Max	-9,27	-26,13	-18,40	-12,10	-15,24
6,5 ч после введения	QTсF (мс)	n	14	13	15	13	17
		Среднее (СОТ)	414,1 (24,2)	405,2 (16,8)	414,9 (25,3)	403,2 (19,4)	415,0 (21,7)
		СО	6,46	4,66	6,52	5,38	5,27
		Медиана	411,1	403,3	407,6	398,5	413,8
		L 90% ДИ	402,65	396,93	403,37	393,65	405,79
		U 90% ДИ	425,53	413,53	426,36	412,82	424,18
		Min, Max	379,469	379,428	383,473	384,454	380,452
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	15	13	17
		Среднее (СОТ)	2,7 (8,5)	-2,3 (7,1)	2,5 (10,3)	0,4 (6,9)	0,4 (6,5)
		СО	2,27	1,97	2,66	1,90	1,57
		Медиана	0,5	-2,3	-1	-2	-1,1
		L 90% ДИ	-1,35	-5,79	-2,15	-3,03	-2,30
		U 90% ДИ	6,70	1,21	7,24	3,76	3,18
		Min, Max	-8,22	-17,6	-8,36	-9,12	-11,12
7,5 ч после введения дозы	QTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	410,1 (21,7)	403,3 (15,9)	410,0 (21,7)	399,3 (18,5)	412,9 (20,5)
		СО	5,80	4,42	5,42	5,13	4,98
		Медиана	408,5	402,5	405,8	396	409,1
		L 90% ДИ	399,79	395,43	400,49	390,14	404,22
		U 90% ДИ	420,32	411,18	419,49	408,44	421,61
		Min, Max	372,448	376,425	376,449	379,442	380,455
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	-1,4 (8,4)	-4,2 (9,1)	-2,7 (6,8)	-3,6 (6,6)	-1,6 (8,4)
		СО	2,26	2,51	1,69	1,83	2,04
		Медиана	-1,5	-4,2	-3,1	-3,5	-1,5

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
		L 90% ДИ	-5,36	-8,70	-5,70	-6,85	-5,19
		U 90% ДИ	2,64	0,26	0,23	-0,31	1,93
		Min, Max	-15,14	-20,10	-14,11	-17,10	-18,11
9 часов после введения	QTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	412,0 (23,5)	406,6 (17,5)	410,9 (21,3)	400,8 (18,2)	413,8 (20,4)
		СО	6,28	4,86	5,32	5,04	4,95
		Медиана	406	405,1	410,3	392,8	418,7
		L 90% ДИ	400,83	397,98	401,56	391,85	405,11
		U 90% ДИ	423,08	415,30	420,22	409,80	422,41
		Min, Max	380,469	378,437	379,449	381,437	380,455
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	0,5 (10,2)	-0,9 (8,5)	-1,8 (5,8)	-2,0 (5,7)	-0,8 (5,6)
		СО	2,72	2,36	1,45	1,59	1,36
		Медиана	-0,3	0,7	-1,5	-2,8	-1
		L 90% ДИ	-4,27	-5,09	-4,38	-4,87	-3,15
		U 90% ДИ	5,36	3,34	0,69	0,80	1,59
		Min, Max	-14,28	-18,14	-14,9	-11,6	-11,11
12 часов после введения	QTсF (мс)	n	14	13	15	13	17
		Среднее (СОТ)	411,6 (22,0)	410,9 (22,3)	411,1 (20,3)	400,7 (18,7)	412,5 (19,5)
		СО	5,87	6,19	5,25	5,19	4,73
		Медиана	410,9	407,1	413,5	401,9	414,3
		L 90% ДИ	401,20	399,89	401,89	391,44	(404,19)
		U 90% ДИ	421,99	421,97	420,38	409,93	420,71
		Min, Max	376,459	379,460	380,448	376,443	375,445
	ΔQTсF (мс)	n	14	13	15	13	17
		Среднее (СОТ)	0,2 (8,8)	3,4 (8,3)	-2,5 (6,3)	-2,2 (8,1)	-2,1 (7,2)

Момент времени	Параметр	Статистика	ПАРТИЯ 2Z (10%)	ПАРТИЯ 4Z (15%)	ПАРТИЯ 3Z (25%)	ПАРТИЯ 3Z состояние сытости	ПАРТИЯ 1Z (IR)
		СО	2,34	2,30	1,64	2,25	1,75
		Медиана	-2,1	1,4	-3	-2,3	-2,2
		L 90% ДИ	-3,96	-0,68	-5,34	-6,18	-5,15
		U 90% ДИ	4,33	7,50	0,43	1,83	0,97
		Min, Max	-10,18	-12,21	-12,8	-16,16	-14,10
24 часа после введения	QTcF (мс)	n	11	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	406,1 (21,5)	403,9 (18,3)	408,1 (22,5)	398,0 (17,0)	407,8 (20,6)
		СО	6,49	5,08	5,62	4,72	5,00
		Медиана	406,8	403	403,5	392,2	399,4
		L 90% ДИ	394,31	394,86	398,29	389,55	399,10
		U 90% ДИ	417,82	412,96	417,98	406,40	416,57
		Min, Max	377,442	378,436	378,455	376,434	378,447
	ΔQTcF (мс)	n	11	13	16	13	17
		Среднее (СОТ)	-3,3 (7,8)	-3,6 (3,3)	-4,6 (10,1)	-4,9 (5,5)	-6,7 (7,8)
		СО	2,35	0,91	2,52	1,52	1,89
		Медиана	-5,7	-2,9	-5,2	-6,5	-6,9
		L 90% ДИ	-7,59	-5,23	-9,01	-7,60	-10,01
		U 90% ДИ	0,94	-1,99	-0,17	-2,17	-3,41
		Min, Max	-12,17	-9,2	-30,13	-13,6	-25,6

Влияние амисульприда (энантиомеры и общее количество) на отклонение от исходного уровня QTcF и частоту сердечных сокращений (ΔQTcF и ΔЧСС) оценивают на основе линейной модели смешанных эффектов в каждую номинальную временную точку после введения дозы («анализ временных точек») с помощью теста объединения пересечений. В анализе концентрация-QTc (первичный анализ) полная модель включает ΔQTcF в качестве зависимой переменной, согласованные по времени концентрации R- и S- и общих энантиомеров амисульприда в плазме в качестве поясняющих переменных, центрированный исходный QTcF (т. е. исходный QTcF для отдельного субъекта (вычитание среднего базового значения QTcF для всех субъектов) в качестве дополнительной ковариаты, фиксированного пересечения и случайного эффекта как для

точки пересечения, так и для наклонов для каждого субъекта, если применимо. Затем проводят заранее заданную процедуру выбора модели, чтобы выбрать первичную модель из полной модели и сокращенных моделей из возможных комбинаций первого порядка (без квадратичных членов и членов взаимодействия) среди этих 3 аналитов концентраций R- и S-энантиомеров и общего амисульприда (включая модели только с 1 аналитом и с любыми 2 аналитами). В анализе концентрация-QTc рассматривают все модели возможных комбинаций первого порядка среди 3 аналитов (S-амисульприд, R-амисульприд и общее количество энантиомеров амисульприда). Общее количество энантиомеров амисульприда (общий амисульприд) используют в качестве первичной модели, так как значение концентрации общих энантиомеров амисульприда представляет собой сумму S-амисульприда и R-амисульприда, и обнаружено, что две концентрации S- и R- являются высоко коррелированными.

Этот анализ наблюдений дает расчетный наклон для популяции отношения концентрация-QTc 0,031 мс на нг/мл (90% ДИ: от 0,0257 до 0,0369) для общего амисульприда с интервалом -2,3 мс (90% ДИ: от -4,88 до 0,27). Наклон для зависимости оказался статистически значимым на уровне 0,1, а точка пересечения, нет. В таблице 35 представлены результаты этого анализа, где CO означает стандартную ошибку, df означает степени свободы и ДИ означает доверительный интервал.

ТАБЛИЦА 35

Параметры модели зависимости общей концентрации амисульприда со смешанными эффектами-QTc, определенные из экспериментальных данных

Параметр	Значение	CO	df	t- значение	P значение	90% ДИ
Перехват (мс)	-2,31	1,4151	9,6	-1,63	0,1355	-4,881, 0,269
Общий наклон амисульприда (мсек на нг/мл)	0,031	0,0032	17,0	9,71	<0,0001	0,0257, 0,0369
Эффект центрированной базовой линии (мс)	-0,23	0,0394	100,1	-5,79	<0,0001	-0,293, -0,162

Наблюдения и полученные из них параметры линейной модели со смешанными эффектами используют для оценки  $\Delta QTcF$  при наблюдаемой  $C_{max}$  исследуемых партий состава. Эти данные представлены в таблице 36 и показывают значительное снижение  $\Delta QTcF$  для разных составов амисульприда с модифицированным высвобождением, представленных в данном документе, по сравнению с сопоставимыми составами с немедленным высвобождением. Например, композиция 4Z показывает снижение  $\Delta QTcF$  относительно партии 1Z (IR) примерно на 45% при  $C_{max}$  по сравнению с составом IR. Состав Партии 3Z, вводимый в сытом состоянии, показал снижение  $\Delta QTcF$  по сравнению

с Партией 1Z (IR) примерно на 55% при  $C_{max}$  относительно состава IR; и Партия 3Z, вводимая натошак, показала снижение  $\Delta QTcF$  по сравнению с Партией 1Z (IR) примерно на 60% при  $C_{max}$  относительно состава IR. Что не менее важно, чем относительное снижение, партия 3Z и 4Z показали удлинение  $\Delta QTcF$  (относительно исходной линии) менее 8 мс, и для партии 3Z менее 6 мс.

ТАБЛИЦА 36

Расчетная  $\Delta QTcF$  при наблюдаемом среднем геометрическом  $C_{max}$

Лечение	Среднее геометрическое $C_{max}$ (нг/мл) (90% ДИ) общего амисульприда	$\Delta QTcF$ (мс) (90% ДИ)
ПАРТИЯ 2Z (10%)	454,8 (347,64; 595,10)	11,94 (9,10, 14,78)
ПАРТИЯ 4Z (15%)	301,9 (224,05; 406,81)	7,15 (4,65, 9,65)
ПАРТИЯ 3Z (25%)	236,0 (184,86; 301,33)	5,09 (2,66, 7,52)
ПАРТИЯ 3Z (25%) состояние сытости	260,3 (217,85; 311,01)	5,85 (3,40, 8,30)
ПАРТИЯ 1Z (IR)	493,3 (400,32; 607,87)	13,15 (10,19, 16,11)

ТАБЛИЦА 37

Данные  $\Delta QTcF$  (max) (IR-MR) (мс) и доверительного интервала  $\pm 90\%$  (ДИ), представленные на ФИГ. 23

Предметы	Среднее значение $\Delta QTcF$ (max) (IR-MR) (мс)	90% ДИ нижний	90% ДИ верхний
Части 1 и 2	8,21	4,21	12,2
Часть 1	6,99	1,06	12,9
Часть 2	9,93	4,05	15,8

#### Пример 7В: Клинические исследования на людях (визуализация MAD/PET)

Терапевтические эффекты энантиомеров амисульприда осуществляются за счет прямого взаимодействия с дофаминовыми  $D_2$  и серотониновыми 5-HT<sub>7</sub> рецепторами в головном мозге. Однако напрямую измерить концентрацию лекарства в головном мозге невозможно. Занятость дофаминового рецептора  $D_2$  с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у людей используют в этом исследовании в качестве суррогата для измерения величины эффекта амисульприда в мозге в виде связывания с фармакологической мишенью по сравнению с фармакокинетикой плазмы, измеренной непосредственно путем сбора образцов плазмы с течением времени после введения.

В этих клинических исследованиях на людях, одиночные твердые пероральные дозы композиции с фиксированным соотношением (R)-амисульприда к (S)-амисульприду 85:15 по массе вводят здоровым добровольцам в общей количествах композиции 200 мг

(170 мг R- амисульприда:30 мг S-амисульприда) и 400 мг (340 мг R-амисульприда:60 мг S-амисульприда). Были изучены два состава и две схемы дозирования: состав IR, содержащий 200 мг АФИ (по существу, в соответствии с партией 1Z из таблицы 25), и состав с 25% агента пролонгированного высвобождения, содержащий 200 мг АФИ (по существу, в соответствии с партией 3Z из таблицы 24А), изученных в двух схемах дозирования, схеме 1 таблетка/день и схеме 2 таблетки/день (т.е. всего 400 мг АФИ в сутки).

Субъекты в этом исследовании разделены на пять когорт и получают 7 доз данного состава по схеме приема один раз в сутки. В частности, субъекты получают общую суточную дозу АФИ 200 или 400 мг один раз в сутки в форме состава с немедленным высвобождением (IR) или модифицированным высвобождением в течение 7 дней с интервалом приблизительно 24 часа между дозами.

День 1 исследования определен как день, когда субъект получает первую дозу любого состава, используемого в исследовании. Первая когорта включает 19 субъектов, случайным образом распределенных для приема состава IR один раз в сутки с общей суточной дозой 200 мг АФИ (n=9) или 400 мг АФИ (n=10). Когорты 2-5 включают всего 18 субъектов, и каждый субъект получает состав с модифицированным высвобождением, содержащий 200 мг АФИ (по существу, в соответствии с партией 3Z таблицы 24А), в одной из двух схем дозирования, в общей суточной дозе 200 мг (n=8) АФИ или 400 мг (n=10) АФИ.

Описание параметров и протоколов, использованных в исследовании ПЭТ в этом примере, представлено в Таблице 38, и дополнительно представлено в сопроводительном тексте ниже. Перед дозированием все субъекты прошли структурную T1-взвешенную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и исходное ПЭТ сканирование. МРТ сканирование субъекта используют анатомической совместной регистрации с соответствующими изображениями ПЭТ сканирования для анализа изображений. При сканировании ПЭТ в этом исследовании используют [<sup>11</sup>C]-пропилгексагидронафтооксазин (11C-PHNO) в качестве лиганда для визуализации, и до 0,3 мкг/кг лиганда для визуализации вводят внутривенно в виде одной болюсной инъекции перед началом. ПЭТ сканирования.

ТАБЛИЦА 38

Описание параметров и протоколов исследования ПЭТ визуализации

Визуализирующий лиганд:	[ <sup>11</sup> C]-пропилгексагидронафтооксазин (11C-PHNO)
Введение:	до 0,3 мкг/кг визуализирующего лиганда, однократная внутривенная болюсная инъекция перед началом ПЭТ сканирования. Удельная активность варьируется от 17 до 35 ГБк/мкмоль (среднее=24,6 ГБк/мкмоль, СОТ=5,9 ГБк/мкмоль).

Время сканирования:	27,5 ч ± 1 ч после приема данной дозы
Инструменты:	Сканер Siemens PET/CT Hi-Rez Biograph 6 или сканер Siemens PET/CT Biograph 6 TruePoint с TrueV
Сбор данных Тип отбора проб:	динамическое испускание
Продолжительность сбора данных:	Продолжительность 90 минут и продолжительность кадра 8×15 с, 3×60 с, 5×120 с, 5×300 с, 5×600 с
Обработка изображения/ Реконструкция:	Редискретизация Фурье и дискретный алгоритм обратного преобразования Фурье с двумерной фильтрацией с 5 мм изотропным гауссовым фильтром на матрице 128×128 с увеличением 2,6, дающим изотропные воксели 2 мм
Исправления (заявлены):	затухание, случайность, рассеивание
Определение занятости D <sub>2</sub> :	Региональная оценка связывающего потенциала относительно не смещаемого компонента (BP <sub>ND</sub> ): $\Delta BP_{ND} = 100 \times \left( 1 - \frac{BP_{ND}^{\text{после дозирования}}}{BP_{ND}^{\text{исходное}}} \right)$
Количественный анализ:	Программный пакет MIAKAT (версия 4.2.6.1), упрощенная эталонная модель ткани (SRTM)
Эталонная область:	Мозжечок
Первичные области мозга для занятости D <sub>2</sub> :	дорсальное хвостатое ядро, дорсальная скорлупа
Первичная область мозга для занятости D <sub>3</sub> :	черная субстанция
Области мозга для смешанной занятости D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> :	вентральный стриатум, бледный шар, таламус

В этом исследовании субъекты получают от двух до четырех сканирований ПЭТ: тридцать три субъекта получают 4 сканирования ПЭТ, 2 субъекта получают три сканирования ПЭТ и 2 субъекта получают 2 сканирования ПЭТ. Из 33 субъектов, получивших четыре сканирования ПЭТ, 28 субъектов получили сканирование в соответствии с запланированным графиком: (1) начальное сканирование ПЭТ на исходном уровне, (2) сканирование ПЭТ, проведенное через 27,5 ч ± 1 ч после первой дозы (т. е. на 2 день), (3) ПЭТ сканирование, проведенное через 27,5 ч ± 1 ч после седьмой и последней дозы (т.е. на 8 день), и (4) ПЭТ сканирование, проведенное примерно через 5-

7 дней после последней дозы. ПЭТ сканирование в день 2 исследования проводят перед введением второй дозы, и вторую дозу вводят в течение 2 часов после завершения ПЭТ сканирования. Некоторые испытуемые не выполнили полный набор запланированных сканирований или не сделали их в запланированные сроки из-за проблем с радиохимией.

Перед введением  $^{11}\text{C}$ -PHNO и началом сканирования ПЭТ после введения дозы у каждого субъекта берут образцы венозной крови для определения концентрации амисульприда в плазме крови (R-, S- и общий амисульприд).

Во время дозирования испытуемые проживают в клиническом отделении и их принимают за день до получения первой дозы и выписывают на 9 день, то есть через 48 часов после последней дозы. В ночь перед 1 днем и 7 днем субъектам дают еду, но от них требуется воздерживаться от любой еды и питья (кроме воды) в течение  $\geq 8$  часов до введения дозы. Легкий перекус дают после пробуждения, не позднее, чем за 2 часа до приема препарата, в 1 день и 7 день. Обед подают приблизительно через 4 часа после дозирования, и ужин подают приблизительно через 10 часов после дозирования, и вечерний перекус подают приблизительно через 14 часов после дозирования. Субъектов выписывают из клинического отделения на 9 день и возвращают на 11 или 12 день для заключительного ПЭТ сканирования.

ПЭТ эксперименты проводят с использованием  $^{11}\text{C}$ -PHNO.  $^{11}\text{C}$ -PHNO образуется *in situ* в результате реакции  $^{11}\text{C}$ -пропионилхлорида с предшественником ПЭТ деспропил-PHNO. Предшественник марки GMP поставляется ABX со спецификацией, установленной на  $>95\%$  для чистоты (как измерено с помощью ВЭЖХ).  $^{11}\text{C}$ -PHNO очищают твердофазной экстракцией и повторно составляют в раствор 10% этанола в физиологическом растворе. Удельная активность варьируется от 7,5 до 48,5 ГБк/мкмоль (среднее значение: 25,2 ГБк/мкмоль, СОТ: 8,0 ГБк/мкмоль). Радиохимическую чистоту рассчитывают как 100% для всех сканирований.

Все динамические ПЭТ сканирования  $^{11}\text{C}$ -PHNO получают на ПЭТ/КТ сканерах Siemens (используют два аналогичных сканера: Hi-Rez Biograph 6 и Biograph 6 TruePoint с TrueV, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). КТ с низкой дозой проводят непосредственно перед каждым исследованием ПЭТ для оценки ослабления. После внутривенной болюсной инъекции меченого атома ( $^{11}\text{C}$ -PHNO) данные динамического испускания получают в течение 90 минут (длительность кадра:  $8 \times 15$  с,  $3 \times 60$  с,  $5 \times 120$  с,  $5 \times 300$  с,  $5 \times 600$  с). Динамические изображения реконструируют с использованием редискретизации Фурье и 2D фильтрованного дискретного алгоритма обратного преобразования Фурье с 5-миллиметровым изотропным гауссовым фильтром на матрице  $128 \times 128$  с увеличением 2,6, что дает изотропные воксели 2 мм. Были внесены поправки на затухание, случайность и рассеивание.

Занятость дофамина рецептора  $D_2$  рассчитывают для каждого ПЭТ сканирования посредством региональной оценки потенциала связывания относительно не смещаемого компонента ( $BP_{ND}$ ). Количественный анализ изображений ПЭТ проводят с использованием упрощенной эталонной модели ткани (SRTM) с мозжечком в качестве

эталонной области. Основными областями мозга, рассматриваемыми для занятости рецептора D<sub>2</sub>, являются дорсальное хвостатое тело и дорсальная скорлупа. Занятость рецептора D<sub>3</sub> оценивают с помощью черного вещества. Вентральное полосатое тело, бледный шар и таламус также выбирают для включения областей смешанной экспрессии рецепторов D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>.

После повторного дозирования, уровни занятости рецептора D<sub>2</sub> при немедленном высвобождении (IR) и модифицированном высвобождении были очень похожи друг на друга и на значения IR для однократной дозы. При последнем сканировании (смывке) в этом исследовании, сигнал D<sub>2</sub> вернулся к исходным значениям. Данные D<sub>3</sub> были заметно более переменными и показали снижение BP<sub>ND</sub>, которое сохранялось до сканирования смыыва.

Следующую формулу используют для определения занятости дофаминового рецептора D<sub>2</sub> на основе занятости рецептора D<sub>2</sub> в дорсальном хвостатом теле и дорсальной скорлупе.

$$\Delta BP_{ND} = 100 \times \left( 1 - \frac{BP_{ND}^{\text{после дозирования}}}{BP_{ND}^{\text{исходное}}} \right)$$

Занятость рецептора D<sub>3</sub> и смешанного D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> не используют для определения занятости рецептора D<sub>2</sub>.

ТАБЛИЦА 39А

Разные ФК параметры по субъектам для субъектов, которым вводят таблетированный состав с модифицированным высвобождением, по существу аналогичный партии 3Z из примера 7В

Общая суточная доза	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
(мг)			(час)	(нг/мл)	(ч*нг/мл)
200	1	320	3,67	492	2110
200	1	321	4	226	1530
200	1	326	4	371	1550
200	1	327	4	135	838
200	1	328	6,5	118	986
200	1	329	5,5	86,8	1070
200	1	332	3,67	179	1080
200	1	333	5,5	64,1	745
200	1	336	4	279	1860 г,
200	1	337	5,5	183	1320
	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
200	3	320	5	295	NC

200	3	321	5	395	NC
200	3	326	4	683	NC
200	3	327	6	197	NC
200	3	328	6	139	NC
200	3	329	2,67	123	NC
200	3	332	8	93,9	NC
200	3	333	2	164	NC
200	3	336	4	279	NC
200	3	337	6	264	NC
	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
200	7	320	5	177	1530
200	7	321	3	187	2300
200	7	328	4,33	411	2500
200	7	326	4,33	510	2580
200	7	327	4,33	205	2340
200	7	329	4	208	2060
200	7	332	4,67	318	3490
200	7	333	4	222	1640
200	7	336	4	235	2320
200	7	337	5,5	619	3400
Общая суточная доза	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
400	1	322	4,33	101	1700
400	1	323	5,5	717	4230
400	1	324	5	164	1220
400	1	325	5,5	757	3910
400	1	330	5,5	1080	3440
400	1	331	3	535	5020
400	1	334	5	293	2780
400	1	335	4	247	1540
	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
400	3	322	5	731	NC
400	3	323	2	312	NC

400	3	324	6	438	NC
400	3	325	6	785	NC
400	3	330	5	251	NC
400	3	331	5	527	NC
400	3	334	4	566	NC
400	3	335	2,67	559	NC
	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
400	7	322	4	1040	6130
400	7	323	3,67	601	5460
400	7	324	4,33	166	2560
400	7	325	6	1040	7950
400	7	330	5,5	505	3120
400	7	331	4,33	1040	7800
400	7	334	2,67	955	10800
400	7	335	4	411	3450

NC=не рассчитывается

ТАБЛИЦА 39В

Разные ФК параметры для каждого субъекта для субъекта, которому вводят таблетированный состав с немедленным высвобождением, по существу аналогичный партии 1Z в Примере 7В

Общая суточная доза	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
(мг)			(час)	(нг/мл)	(ч*нг/мл)
200	1	301	4	190	1520
200	1	304	2,33	1100	5640
200	1	305	5,5	381	2750
200	1	308	1,67	236	2420
200	1	310	5,5	263	2210
200	1	312	4,67	615	3250
200	1	314	5	153	961
200	1	316	2,33	595	3550
200	1	318	5	407	1820 г,
	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
200	3	301	6	360	NC

200	3	304	4	517	NC
200	3	305	1	350	NC
200	3	308	2,33	422	NC
200	3	310	5	303	NC
200	3	312	5	353	NC
200	3	314	5	243	NC
200	3	316	4	952	NC
200	3	318	5	658	NC
	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
200	7	301	3,67	256	2050
200	7	304	1,67	1040	4420
200	7	305	2	298	2810
200	7	308	4,67	399	4880
200	7	310	6	294	3250
200	7	312	5	616	3580
200	7	314	2	170	2050
200	7	316	2,67	578	4250
200	7	318	4,33	579	2930
Общая суточная доза	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
400	1	302	3	1230	7380
400	1	303	5	466	3460
400	1	306	2,33	835	5810
400	1	307	5	874	6500
400	1	309	5,5	1050	4450
400	1	311	4,33	1420	6250
400	1	313	3,33	1140	4810
400	1	315	5	1280	4660
400	1	317	5	1280	7610
400	1	319	3,67	1040	6380
	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
400	3	302	2	1510	NC
400	3	303	1,67	667	NC

400	3	306	4	1700	NC
400	3	307	5	854	NC
400	3	309	3	1000	NC
400	3	311	4	1660	NC
400	3	313	5	579	NC
400	3	315	3	1410	NC
400	3	317	3	985	NC
400	3	319	2,33	1370	NC
	День	Субъект	Tmax	Cmax	AUC <sub>0-24</sub>
400	7	302	0,5	454	5310
400	7	303	3,33	781	5830
400	7	306	NC	NC	NC
400	7	307	4,67	657	9350
400	7	309	5,5	509	4210
400	7	311	4,33	916	6980
400	7	313	4,67	447	5360
400	7	315	3,33	1800	7430
400	7	317	3	1660	9780
400	7	319	4,33	1340	8880

NC=не рассчитывается

ТАБЛИЦА 40А

Занятость рецептора D<sub>2</sub> (RO) % по субъекту в примере 7В

День измерения*	Общая суточная доза 200 мг				Общая суточная доза 400 мг			
	Субъект	MR	Субъект	IR	Субъект	MR	Субъект	IR
		(Партия 3Z) D <sub>2</sub> RO		(Партия 1Z) D <sub>2</sub> RO		(Партия 3Z) D <sub>2</sub> RO		(Партия 1Z) D <sub>2</sub> RO
		(%)		(%)		(%)		(%)
2	320	28	301	26	322	30	302	NC
2	321	25	304	35	323	23	303	33
2	328	16	305	30	324	17	306	40
2	329	22	308	29	325	33	307	51
2	332	20	310	22	330	29	309	39
2	333	21	312	27	331	42	311	43

2	336	13	314	29	334	25	313	30
2	337	20	316	27	335	23	315	36
2			318	16			317	33
2							319	34
	Средне е	21±4		27±5		28±7		38±6
8	320	32	301	27	322	30	302	34
8	321	39	304	NC	323	32	303	NC
8	328	33	305	28	324	35	307	49
8	329	21	308	37	325	44	309	32
8	332	38	310	34	330	26	311	32
8	333	24	312	31	331	36	313	40
8	336	20	314	35	334	50	315	36
8	337	32	316	34	335	37	317	24
8			318	19			319	38
	Средне е	30±7		31±5		36±7		36±7

NC=не рассчитывается

\* Измерения на 2 день проводят в пределах 27±1 часов после введения первой дозы, а измерения на 8 день проводят в пределах 27±1 часов после введения седьмой дозы.

ТАБЛИЦА 40В

Пример 7В D<sub>2</sub> RO% (MR-IR) и доверительный интервал ±90% (ДИ) данных, представленных на ФИГ. 25

Общая суточная доза (мг)	День	% RO% (MR-IR)	90% ДИ нижний	90% ДИ верхний
200	1	-6,15	-10,5	-1,85
200	7	-0,75	-6,60	5,10
400	1	-9,92	-15,9	-3,94
400	7	0,63	-5,95	7,20

ТАБЛИЦА 40С

Данные, представленные на ФИГ. 28А

Белые ромбы		Белые круги
-------------	--	-------------

Время (час)	D <sub>2</sub> RO (%)		Время (час)	Концентрация в плазме (нг/мл)
27,27	33,5		0,167	55,4
50,7	24,4		0,333	334
76,65	13,9		0,5	346
			0,667	316
			1	294
			1,5	677
			2	432
			2,5	668
			3	516
			3,5	389
			4	272
			6	163
			8	96,8
			10	69,9
			12	55,6
			24	21,2
			36	9,84
			48	7,02
			72	1,48

Неожиданно было обнаружено, что варианты осуществления фармацевтических составов с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению могут обеспечивать по существу ту же эффективность, что и сопоставимые составы с немедленным высвобождением, как при более низких максимальных концентрациях в плазме крови (C<sub>max</sub>), так и при общей концентрации в плазме крови (AUC), а также с снижением нежелательных явлений и/или побочных эффектов.

Обращаясь к ФИГ. 22С, 22Н, 22J, 26А, 26В, 27А и 27В можно видеть, что составы с модифицированным высвобождением, использованные в этом исследовании, обеспечивают как более низкие C<sub>max</sub>, так и AUC по сравнению со сравнимым составом с немедленным высвобождением. Хотя на ФИГ. 24А-Д показано, что состав с модифицированным высвобождением обеспечивает по существу такую же занятость рецептора D<sub>2</sub>, что и сопоставимый состав с немедленным высвобождением. В этом исследовании было обнаружено, что занятость рецептора D<sub>2</sub> в головном мозге (RO) больше коррелирует с выдержкой, превышающей пороговое значение (например, 100 нг/мл), чем с C<sub>max</sub> или самой AUC. Сравнение фармакокинетических (ФК) параметров

между составами с немедленным высвобождением (IR) и модифицированным высвобождением (MR) показало, что  $C_{max}$  и общая AUC недостаточны для объяснения наблюдаемой занятости рецептора  $D_2$ .

Кроме того, составы с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению демонстрируют пониженные побочные эффекты (например, удлинение интервала QT) по сравнению с сопоставимыми составами с немедленным высвобождением. Составы с модифицированным высвобождением вызывают существенно меньшее удлинение интервала QTc, чем такая же доза состава IR. На ФИГ. 23 показана повышенная безопасность (уменьшенное удлинение интервала QT), обеспечиваемая составом с модифицированным высвобождением в этом исследовании.

Средние оценки удлинения QTc для 200 мг составов IR, испытываемых в этих исследованиях, постоянно превышают пороговое значение 10 мс (13 и 14 мс при средних геометрических значениях  $C_{max}$  490 и 580 нг/мл у субъектов в примерах 7A, части 1 и 2, соответственно.) и успешно уменьшаются до 5 и 8 мс (при средних геометрических 240 и 370 нг/мл соответственно) для 200 мг составов с модифицированным высвобождением.

Эти исследования демонстрируют, что варианты осуществления составов с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению, аналогичные Партии 3Z, представленные в виде суточных доз 200 или 400 мг АФИ, обеспечивают заметно более низкую  $C_{max}$  (для общей суточной дозы 200 мг состава с модифицированным высвобождением (MR) средняя геометрическая  $C_{max}$  в популяции составляет 314 нг/мл, и для суточной дозы MR 400 мг средняя геометрическая  $C_{max}$  в популяции составляет 484 нг/мл по сравнению со средней геометрической  $C_{max}$  в популяции, равной 599 нг/мл для общей суточной дозы 200 мг состава IR) и вызывают клинически значимое снижение удлинения QT по сравнению с сопоставимой формой IR, сохраняя при этом практически аналогичную занятость мозга (рецепторы  $D_2$ ) в устойчивом состоянии по сравнению с той же дозой, вводимой в сопоставимой форме IR. Таким образом, составы с модифицированным высвобождением обеспечивают улучшенный терапевтический индекс занятости мозга по сравнению с удлинением QTc по сравнению с сопоставимыми составами с немедленным высвобождением.

Обращаясь более конкретно к чертежам, на ФИГ. 24А и 24В сравнивается доля занятости рецепторов  $D_2$  в головном мозге у субъектов через  $27 \pm 1$  часа после приема первой (1) общей суточной дозы 200 мг или 400 мг АФИ в виде: состава с немедленным высвобождением (IR) (в виде таблеток с составом, по существу аналогичным партии 1Z) на ФИГ. 24А; и состава с модифицированным высвобождением (MR) (в виде таблеток с составом, по существу аналогичным партии 3Z) на ФИГ. 24В.

На ФИГ. 24С и 24D сравнивается доля занятости рецепторов  $D_2$  в головном мозге у субъектов через  $27 \pm 1$  часа после приема седьмой (7) общей суточной дозы 200 мг или 400 мг АФИ в виде: состава с немедленным высвобождением (IR) (в виде таблеток с составом, по существу аналогичным партии 1Z) на ФИГ. 24С; и состава с модифицированным высвобождением (MR) (в виде таблеток с составом, по существу аналогичным партии 3Z)

на ФИГ. 24D.

Данные, представленные на ФИГ. 24А, 24В, 24С и 24D, представлены в таблице 40А. Круги на ФИГ. 24А, 24В, 24С и 24D представляют данные для отдельных субъектов, которые были смещены для ясности, горизонтальные полосы представляют собой среднее значение для соответствующей группы точек данных, и вертикальные планки погрешностей представляют стандартные отклонения  $\pm 1$  для соответствующего среднего, также представленного в Таблице 40А.

В этом исследовании было обнаружено, что занятость рецептора  $D_2$  в головном мозге по существу аналогична между лекарственными средствами с немедленным высвобождением (IR) и модифицированным высвобождением (MR), несмотря на разницу в максимальных концентрациях в плазме крови ( $C_{max}$ ) и общей концентрации в плазме крови с течением времени (представленной как AUC) для этих составов. Это легче увидеть, сравнив ФИГ. 25, ФИГ. 26А, ФИГ. 26В, ФИГ. 27А и ФИГ. 27В. На ФИГ. 25 показана разница между средним  $RO D_2$ , наблюдаемым для субъектов, которым вводят состав MR, и наблюдаемым для субъектов, которым вводят состав IR в этом исследовании, измеренным через  $27 \pm 1$  часа после получения первой суточной дозы и седьмой суточной дозы (где концентрация в плазме крови достигает устойчивого состояния). На ФИГ. 25 показано, что доля содержания  $D_2 RO$  по существу аналогична для составов с немедленным высвобождением и с модифицированным высвобождением в данном исследовании. На ФИГ. 26А и 26В представлена  $C_{max}$  состава с модифицированным высвобождением, нормализованная на  $C_{max}$  для состава с немедленным высвобождением, вводимого в той же общей суточной дозе, что и состав MR, и представлена в виде доли, где значение 100 указывает, что  $C_{max} IR$  равна  $C_{max} MR$ .

На ФИГ. 26А показаны данные, представленные в примерах 7А, частях 1 и 2, а также в примере 7В, тогда как на ФИГ. 26В представлены данные для Примера 7В в несколько моментов времени в ходе исследования (т.е. день 1, день 3 и день 7). На ФИГ. 27А показаны данные, представленные в примерах 7А, части 1 и 2, и также в примере 7В, тогда как на ФИГ. 27В представлены данные для Примера 7В в несколько моментов времени в ходе исследования (т.е. день 1 и день 7).

На ФИГ. 26А и 26В показано, что  $C_{max}$  составов MR постоянно меньше, чем у составов IR, а на ФИГ. 27А и 27В показано, что AUC составов MR постоянно меньше, чем AUC составов IR, тогда как на ФИГ. 25 показано, что %  $RO D_2$  по существу одинаков для составов IR и MR в этом исследовании. Таким образом, настоящие составы MR представляют повышенный терапевтический индекс по сравнению с составами IR, и данные этих исследований показывают, что составы MR этого исследования (например, состав, содержащий примерно 25% агента пролонгированного высвобождения) могут обеспечивать по существу аналогичный терапевтический эффект при пониженных концентрациях в плазме крови (и, таким образом, с потенциально меньшим количеством нежелательных побочных эффектов), чем у сопоставимого состава IR.

Кроме того, было обнаружено, что варианты осуществления составов с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению демонстрируют заметное фармакокинетическое (ФК) и фармакодинамическое (ФД) несоответствие в занятости мозга амисульпридом относительно концентрации амисульприда в плазме крови, что не может быть учтено или предсказано традиционными моделями. В этих исследованиях (примеры 7А, части 1 и 2 и пример 7В) было обнаружено, что амисульприд проявляет: (1) временной гистерезис: выведение из плазмы происходит быстро по сравнению с вымыванием занятости мозга, (2) доза-ответ: занятость увеличивается с дозой, и связывание рецептора не насыщается, и (3) недостаток накопления: занятость мозга существенно не накапливается до устойчивого состояния.

Сравнение ФК параметров между составами IR и MR (модифицированное высвобождение) показало, что  $C_{max}$  и общая AUC были недостаточными для объяснения наблюдаемой занятости мозга в традиционных моделях. Например, обычный линейный прямой эффект (не учитывает наблюдаемый гистерезис), прямой эффект  $E_{max}$  (не учитывающий наблюдаемый гистерезис и дозу-ответ), связывание рецептора с эффекторной камерой (не учитывает наблюдаемое отсутствие накопления), концентрация-различие (не учитывает наблюдаемый гистерезис) и соотношение (не учитывает наблюдаемое отсутствие накопления).

Наблюдаемый временной гистерезис (выведение из плазмы происходит быстро по сравнению с вымыванием занятости мозга) можно различить, например, по данным на ФИГ. 22С, 22Н, 22J и в таблице 26А-С (демонстрирующие концентрацию амисульприда в плазме крови с течением времени) к наблюдаемой занятости рецептора  $D_2$  (см., например, ФИГ. 24А-В и ФИГ. 28А), было неожиданно обнаружено, что однократные пероральные дозы приводят к занятости мозга, которые значительно превышают (приблизительно 5-дневное вымывание для занятости рецептора  $D_2$ ) ФК плазмы (примерно 24-часовое вымывание наблюдается для концентрации в плазме крови). Обращаясь к ФИГ. 28А, это наблюдаемое поведение проиллюстрировано для одного субъекта в этих исследованиях, где концентрация амисульприда в плазме крови как функция от времени (белые кружки) сравнивается с занятостью рецептора  $D_2$  (белые ромбы) как функцию от времени. Гистерезис наблюдают у всех субъектов, у которых измеряли занятость рецептора  $D_2$ , и такая длительная продолжительность занятости мозга была неожиданной.

Наблюдаемая занятость рецептора  $D_2$  и фармакокинетика для состава с модифицированным высвобождением подтверждают вывод о том, что длительные эффекты, обусловленные этой кинетикой распределения, также будут присутствовать на серотониновых рецепторах 5-НТ<sub>7</sub> для составов с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению, и, таким образом, подтверждает вывод о том, что терапевтический эффект, связанный с занятостью рецептора 5-НТ<sub>7</sub>, будет по существу аналогичным для формул с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению и сопоставимых IR составов.

Наблюдаемая доза-ответ (занятость увеличивается с дозой, и связывание рецептора

не насыщается) можно различить, например, по данным на ФИГ. 24А-D и 25.

Наблюдаемое отсутствие накопления (занятость мозга существенно не накапливается до устойчивого состояния) можно различить, например, при сравнении ФИГ. 24А и 24В - ФИГ. 24С и 24D и дополнительно проиллюстрирован на ФИГ. 28В. На ФИГ. 28В сравнивается наблюдаемая занятость рецептора D<sub>2</sub>, измеренная в примере 7В (белые кружки, где указана общая суточная доза) с прогнозируемым накоплением (сплошные линии, указана доза для прогнозирования); где прогноз был сделан с использованием традиционной модели связывания рецептора с использованием данных разовой дозы из исследований примера 7А. В отличие от прогнозов традиционной модели связывания рецепторов, занятость мозга не накапливается более 7 суточных доз.

Не придерживаясь теории, изобретатели разработали новую модель распределения, имеющую дополнительную ступень прохождения в эффекторной камере (мозга), которая точно соответствует измеренным данным и резюмирует три ключевых наблюдения, приведенных выше: временной гистерезис, доза-ответ и недостаток накопления. Как моделирование, так и аналитические решения, использующие новую модель распределения, описывают, как сниженное воздействие на плазму крови составов с модифицированным высвобождением (MR) может по-прежнему обеспечивать занятость рецепторов D<sub>2</sub> мозга, эквивалентную той, которая наблюдается для составов с немедленным высвобождением (IR). В этой новой модели кратковременное повышение концентрации в плазме не влияет заметно на занятость мозга, когда оно происходит в течение более коротких периодов времени, что согласуется с экспериментальными наблюдениями в этих исследованиях.

ТАБЛИЦА 41А

Сmax и доверительный интервал  $\pm 90\%$  (ДИ) данных, представленных на ФИГ. 26А

Субъекты	Общая суточная доза (мг)	% Сmax (MR/IR)	90% ДИ нижний	90% ДИ верхний
Части 1 и 2, пример 7А	200	53,2	46,4	61,0
Часть 1 примера 7А	200	45,1	37,2	54,7
Части 2 примера 7А	200	63,4	52,8	76,1
Пример 7В	200	56,1	43,9	71,7
Пример 7В	400	49,2	38,3	63,1

ТАБЛИЦА 41В

Сmax примера 7В и доверительный интервал  $\pm 90\%$  (ДИ) данных, представленных на ФИГ. 26В

Общая суточная доза (мг)	День	% С max (MR/IR)	90% ДИ нижний	90% ДИ верхний
200	1	49,1	29,6	81,6

200	3	52,5	34,7	79,5
200	7	68,5	45,9	102
400	1	36,6	22,3	60,1
400	3	44,3	32,2	61,1
400	7	74,5	44,9	124

ТАБЛИЦА 41С

Нормализованная AUC и доверительный интервал  $\pm 90\%$  (ДИ) данных, представленных на ФИГ. 27А

Субъекты	Общая суточная доза (мг)	% AUC (MR/IR)	90% ДИ нижний	90% ДИ верхний
Части 1 и 2, пример 7А	200	70,0	64,9	75,5
Часть 1 примера 7А	200	69,3	61,3	78,3
Части 2 примера 7А	200	70,8	64,2	78,1
Пример 7В	200	61,5	48,3	78,3
Пример 7В	400	61,5	47,1	80,2

ТАБЛИЦА 41D

Нормализованная AUC и доверительный интервал  $\pm 90\%$  (ДИ) данных, представленных на ФИГ. 27В

Общая суточная доза (мг)	День	% AUC (MR/IR)	90% ДИ нижний	90% ДИ верхний
200	1	52,0	36,8	73,4
200	7	72,8	57,7	92
400	1	47,8	34,4	66,3
400	7	78,3	55,2	111

### **Кристаллические формы энантиомерного амисульприда**

В разных вариантах осуществления, представлен отдельный полиморф (R)-(+)-амисульприда, (S)-(-)-амисульприда или того и другого, которые используются в разных вариантах композиций, составов, способов и лекарственных средств.

Полиморфизмом является способность элемента или соединения кристаллизоваться в отдельные кристаллические фазы. Хотя термин полиморф подразумевает более одной морфологии, этот термин все еще используется в данной области техники и в данном документе для обозначения кристаллической структуры соединения как полиморфа, даже если в настоящее время известна только одна кристаллическая фаза. Таким образом, полиморфы представляют собой отдельные

твердые вещества, имеющие ту же молекулярную формулу, что и другие полиморфы и аморфная (не кристаллическая) фаза, однако, поскольку свойства любого твердого вещества зависят от его структуры, полиморфы часто проявляют физические свойства, отличные друг от друга и от аморфной фазы, такие как разные профили растворимости, разные температуры плавления, разные профили растворения, разная термостабильность, разная фотостабильность, разные гигроскопические свойства, разный срок хранения, разные свойства суспензии и разные скорости физиологической абсорбции. Включение растворителя в кристаллическое твердое вещество дает сольваты, и в случае воды в качестве растворителя, гидраты, и часто приводит к отдельной кристаллической форме с одним или несколькими физическими свойствами, которые явно отличаются от не сольватированных и не гидратированных (например, свободного основания) кристаллических форм. В разных вариантах осуществления, формы А и А' являются безводными, например, по существу, не содержат воду и растворитель.

Используемый в данном документе термин «полиморф» относится к разным кристаллическим структурам, образуемым конкретным химическим соединением. Используемый в данном документе термин «сольват» относится к кристаллической форме, в которой стехиометрическое или не стехиометрическое количество растворителя или смеси растворителей включено в кристаллическую структуру. Точно так же термин «гидрат» относится к кристаллической форме, в которой стехиометрическое или не стехиометрическое количество воды включено в кристаллическую структуру.

В разных вариантах осуществления, (R)-амисульприд и (S)-амисульприд независимо представлены в кристаллической форме свободного основания и, таким образом, без какой-либо воды или растворителя, включенных в кристаллическую структуру. Было обнаружено, что (R)-амисульприд и (S)-амисульприд могут существовать, по меньшей мере, в одной такой кристаллической форме или полиморфе свободного основания, которая упоминается в данном документе как форма А для кристаллического (R)-амисульприда, и форма А' для кристаллического (S)-амисульприда.

Форма А и форма А' также описаны в заявке на патент США № 16/209,263, поданной 4 декабря 2018 г., и тем самым полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Кристаллические формы амисульприда, энантиомерного амисульприда и кристаллические формы их солей, гидратов и сольватов могут быть охарактеризованы и дифференцированы с использованием ряда традиционных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь ими, порошковую рентгеновскую дифракцию (ПРД), спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР), Рамановские спектры, инфракрасные (IR) спектры поглощения, динамическую сорбцию паров (ДСП), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) и температуру плавления. Химическая чистота может быть охарактеризована с использованием ряда традиционных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь ими, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и газовую хроматографию (ГХ). Например, специалист в данной области техники

может использовать способ градиентной ВЭЖХ с обращенной фазой или способ изократической ВЭЖХ с обращенной фазой для определения органических примесей, способ газовой хроматографии в равновесной паровой фазе для определения остаточных растворителей, кулометрическое титрование (по Карлу Фишеру) для определения содержания воды, и способ изократической ВЭЖХ с обращенной фазой или способ изократической ВЭЖХ с полярной органической фазой для определения количества лекарственного продукта в образце. Хиральная чистота (также известная как энантиомерная чистота) может быть охарактеризована с использованием ряда традиционных аналитических методов, включая, но не ограничиваясь ими, хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ).

В разных вариантах осуществления, кристаллические формы рацемического амисульприда, энантиомерного амисульприда и энантиомерных сольватов амисульприда охарактеризованы порошковой рентгеновской дифракцией (ПРД). ПРД является методом определения характеристик порошкообразного образца материала путем измерения дифракции рентгеновских лучей на материале. Результатом эксперимента ПРД является дифрактограмма. Каждое кристаллическое твердое вещество дает отличающуюся дифрактограмму, содержащую острые пики, как функцию угла рассеяния  $2\theta$  (2-тета). Как положения (соответствующие периоду решетки), так и относительная интенсивность пиков на дифрактограмме указывают на конкретную фазу и материал. Это дает «отпечаток» для сравнения с другими материалами. В отличие от кристаллической структуры, содержащей серию острых пиков, аморфные материалы (жидкости, стекла и т. д.) создают широкий фоновый сигнал на дифрактограмме.

Следует понимать, что используемое устройство, влажность, температура, ориентация кристаллов порошка и другие параметры, участвующие в получении дифрактограммы ПРД, могут вызывать некоторую вариабельность внешнего вида, интенсивности и положения линий на дифрактограмме. Дифрактограммой ПРД, которая «по существу соответствует» чертежу (ФИГ.), представленному в данном документе (например, ФИГ. 11В), является дифрактограмма ПРД, которая, по мнению специалиста в данной области техники, представляет соединение, имеющее ту же кристаллическую форму, как и соединение, которое дает дифрактограмму ПРД на этом чертеже. То есть, дифрактограмма ПРД может быть идентична дифрактограмме ПРД на чертеже или, что более вероятно, может несколько отличаться. Такая дифрактограмма ПРД не обязательно может отображать каждую из линий дифрактограмм, представленных в данном документе, и/или могут показывать небольшое изменение внешнего вида, интенсивности или сдвига положения указанных линий в результате различий в условиях, связанных с получением данных. Специалист в данной области техники способен определить, имеет ли образец кристаллического соединения ту же форму или форму, отличную от формы, описанной в данном документе, путем сравнения их дифрактограмм ПРД.

Например, специалист в данной области техники может использовать способ хиральной ВЭЖХ (например, изократической ВЭЖХ в полярном органическом режиме)

для определения энантиомерной идентичности образца амисульприда, и если, например, образец идентифицирован как (R)-амисульприд, специалист в данной области техники может наложить дифрактограмму ПРД образца амисульприда с ФИГ. 11В и/или ФИГ. 12В, и, используя опыт и знания в данной области, легко определить, соответствует ли по существу дифрактограмма ПРД образца дифрактограмме ПРД кристаллического (R)-амисульприда формы А, представленной на ФИГ. 11В. Если, например, ВЭЖХ идентифицирует образец как (R)-амисульприд, и дифрактограмма ПРД образца по существу соответствует ФИГ. 11В, образец можно легко и точно идентифицировать как (R)-амисульприд формы А.

В разных вариантах осуществления, кристаллические формы рацемического амисульприда, энантиомерного амисульприда и энантиомерных сольватов амисульприда характеризуются температурой плавления. Температуры плавления определены обычными способами, такими как капиллярная трубка, и могут представлять собой диапазон, в котором происходит полное плавление, или, в случае единственного числа, точку плавления с этой температурой  $\pm 1^\circ\text{C}$ .

В разных вариантах осуществления, кристаллические формы рацемического амисульприда, энантиомерного амисульприда и энантиомерных сольватов амисульприда охарактеризованы с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). ДСК является термоаналитическим методом, в котором разница в количестве тепла, необходимого для повышения температуры образца и эталона, измеряют как функцию от температуры. И образец, и эталон поддерживают по существу при одной и той же температуре на протяжении всего эксперимента. Результатом эксперимента ДСК является кривая зависимости теплового потока от температуры, называемая термограммой ДСК.

В разных вариантах осуществления, гигроскопичность кристаллических форм рацемического амисульприда, энантиомерного амисульприда и энантиомерных сольватов амисульприда характеризуется динамической сорбцией паров (ДСП). ДСП является гравиметрическим методом, который измеряет, сколько растворителя абсорбируется образцом, путем изменения концентрации пара, окружающего образец (например, относительной влажности), и измерения изменения массы. В настоящей заявке, ДСП используют для создания изотерм сорбции воды, которые представляют равновесное количество сорбированного пара как функцию от стационарного относительного давления пара в стабильном состоянии при постоянной температуре.

Используемый в данном документе термин «по существу не гигроскопичный» относится к соединению, демонстрирующему менее 1% максимального изменения массы в изотермах сорбции воды при  $25^\circ\text{C}$ , сканированных при относительной влажности от 0 до 95%, как измерено с помощью динамической сорбции паров (ДСП).

В разных вариантах осуществления, в композициях используют новые кристаллические формы энантиомерного амисульприда, формы А и формы А'. Было обнаружено, что формы А и А' являются отдельным полиморфом, отличным от кристаллической формы рацемического амисульприда, имеющим совершенно другую

структуру и диаграмму ПРД, а также физические свойства. В таблице 42 сравнивают разные свойства и данные кристаллов формы А (R)-амисульприда и кристаллов формы А' (S)-амисульприда, где ссылки на чертежи (ФИГ.) относятся к чертежам в настоящей заявке. Данные удельного вращения получают поляризацией, соединения растворяют в метаноле при номинальной концентрации  $c=1$  с использованием 589 нм (натриевая линия). Следует понимать, что после растворения соединения оно больше не имеет кристаллическую форму, таким образом, специалист в данной области техники поймет, что удельное вращение в таблице 42 относится к вращению не кристаллического соединения.

ТАБЛИЦА 42

Физические свойства форм А и А'

	(R)-амисульприд, Форма А	(S)-амисульприд, Форма А'
Количество твердых фаз	1	1
Точка плавления, °С	102	102
Термограмма ДСК	ФИГ. 11А	ФИГ. 12А
Диаграмма ПРД	ФИГ. 11В	ФИГ. 12В
Микрофотография	ФИГ. 11С	ФИГ. 12С
Удельное вращение	$[\alpha]_{D=20}^{20}=5,1 \cdot 10^1$ (MeOH, $c=1$ )	$[\alpha]_{D=20}^{20}=-5,0 \cdot 10^1$ (MeOH, $c=1$ )
Растворимость (мг/мл):		
Вода (рН раствора)	2 (10,2)	2 (10,3)
0,05 М ацетатный буфер (рН раствора)	>100 (4,5)	>100 (4,5)
Этилацетат	3,9	3,9
Ацетон/MtBE 1:4	8	8
Ацетон/MtBE 1:9	2	2
Имитация желудочного сока (без ферментов)	>100 (рН доведен до 1,1)	>100 (рН доведен до 1,2)
Имитация кишечной жидкости (без ферментов)	>100 (рН доведен до 6,7)	>100 (рН доведен до 6,9)

В разных вариантах осуществления, формой А является кристаллическая форма (R)-амисульприда, характеризующаяся дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ . В разных вариантах осуществления, кристаллическая форма (R)-амисульприда характеризуется тремя или более пиками на

дифрактограмме ПРД, выбранной из пиков при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,4\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,2\pm 0,2^\circ$  и  $29,3\pm 0,2^\circ$  в единицах 2-тета. В разных вариантах осуществления, форма А (R)-амисульприда характеризуется дифрактограммой ПРД, по существу соответствующей ФИГ. 11В.

В разных вариантах осуществления кристаллическая форма А (R)-амисульприда характеризуется следующими свойствами: дифрактограмма ПРД, содержащая пики в единицах 2-тета, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $15,4\pm 0,2^\circ$ , температура плавления  $102\pm 3^\circ\text{C}$ , хиральная чистота более примерно 99%, химическая чистота более примерно 99%, остаточное содержание растворителя менее примерно 1000 ч./млн. и по существу не гигроскопична.

В разных вариантах осуществления кристаллическая форма А (R)-амисульприда характеризуется следующими свойствами: дифрактограмма ПРД, содержащая пики в единицах 2-тета, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $15,4\pm 0,2^\circ$  и одно или несколько из следующих:

(а) порошковая рентгеновская дифрактограмма, дополнительно содержащая пики 2-тета при  $19,4\pm 0,2^\circ$  и  $29,3\pm 0,2^\circ$ ;

(b) порошковая рентгеновская дифрактограмма, дополнительно содержащая пики 2-тета при  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$  и  $23,2\pm 0,2^\circ$ ;

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

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

(e) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующая ФИГ. 11А;

(f) хиральная чистота более чем примерно: (i) 90%, (ii) 95%, (iii) 97%, (iv) 99%, (v) 99,5%, (vi) 99,7% или (vii) 99,9% ;

(g) химическая чистота более чем примерно: (i) 80%, (ii) 90%, (iii) 95%, (iv) 97%, (v) 99%, (vi) 99,5%, (vii) 99,7%, или (viii) 99,9%;

(h) остаточные растворители, присутствующие в количестве менее чем примерно: (i) 8000 ч./млн., (ii) 6000 ч./млн., (iii) 4000 ч./млн., (iv) 2000 ч./млн., (v) 1000 ч./млн., (vi) 800 ч./млн. или 500 ч./млн.; и

(i) при измерении с помощью динамической сорбции пара (ДСП) при  $25^\circ\text{C}$ , сканированном при относительной влажности от 0 до 95%, максимальное изменение массы в изотермах сорбции воды составляет менее примерно (i) 2%, (ii) 1%, (iii) 0,5% или (iv) 0,4%.

В разных вариантах осуществления, кристаллическая форма А' (S)-амисульприда характеризуется диаграммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ . В разных вариантах осуществления, кристаллическая форма (S)-амисульприда является формой А', характеризующей тремя или более пиками на его дифрактограмме ПРД, выбранными из пиков при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,4\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,2\pm 0,2^\circ$  и  $29,3\pm 0,2^\circ$  в единицах 2-тета. В разных вариантах осуществления форма А' (S)-амисульприда характеризуется дифрактограммой ПРД, по

существу соответствующей ФИГ. 12В.

В разных вариантах осуществления, кристаллическая форма A' (S)-амисульприда характеризуется следующими свойствами: дифрактограмма ПРД, содержащая пики в единицах 2-тета, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $15,4\pm 0,2^\circ$ , температура плавления  $102\pm 3^\circ\text{C}$ , хиральная чистота более примерно 99%, химическая чистота более примерно 99%, остаточное содержание растворителя менее примерно 1000 ч./млн. и по существу не гигроскопичная.

В разных вариантах осуществления, кристаллическая форма A' (S)-амисульприда характеризуется следующими свойствами: дифрактограмма ПРД, содержащая пики в единицах 2-тета, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $15,4\pm 0,2^\circ$  и два или несколько из следующих:

(a) порошковая рентгеновская дифрактограмма, дополнительно содержащая пики 2-тета при  $19,4\pm 0,2^\circ$  и  $29,3\pm 0,2^\circ$ ;

(b) порошковая рентгеновская дифрактограмма, дополнительно содержащая пики 2-тета при  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$  и  $23,2\pm 0,2^\circ$ ;

(c) температура плавления  $102\pm 3^\circ\text{C}$ ;

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

(e) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующая ФИГ. 12А;

(f) хиральная чистота более чем примерно: (i) 90%, (ii) 95%, (iii) 97%, (iv) 99%, (v) 99,5%, (vi) 99,7% или (vii) 99,9% ;

(g) химическая чистота более чем примерно: (i) 80%, (ii) 90%, (iii) 95%, (iv) 97%, (v) 99%, (vi) 99,5%, (vii) 99,7%, или (viii) 99,9%;

(h) остаточные растворители, присутствующие в количестве менее чем примерно: (i) 8000 ч./млн., (ii) 6000 ч./млн., (iii) 4000 ч./млн., (iv) 2000 ч./млн., (v) 1000 ч./млн., (vi) 800 ч./млн. или 500 ч./млн.; и

(i) при измерении с помощью динамической сорбции пара (ДСП) при  $25^\circ\text{C}$ , сканированном при относительной влажности от 0 до 95%, максимальное изменение массы в изотермах сорбции воды составляет менее примерно (i) 2%, (ii) 1%, (iii) 0,5% или (iv) 0,4%.

В разных вариантах осуществления, кристаллический энантиомерный амисульприд формы А, по меньшей мере, частично характеризуется наличием диаграммы ПРД, включающей пики в единицах 2-тета, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$  и не имеющей пик в терминах 2-тета при  $6,6\pm 0,3^\circ$ , который имеет высоту более чем примерно 5% от самого высокого из пиков при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ .

В разных вариантах осуществления, кристаллический энантиомерный амисульприд формы A' характеризуется, по меньшей мере, частично, наличием картины ПРД, включающей пики, выраженные в единицах 2-тета, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ , и не имеющий пик в терминах 2-тета при  $6,6\pm 0,3^\circ$ , который имеет высоту более чем примерно 5% от самого высокого из пиков при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ .

В разных вариантах осуществления, информация и дифрактограммы ПРД используют для характеристики форм А и А'. На ФИГ. 11В и 12В представлены дифрактограммы ПРД для (R)-амисульприда формы А и (S)-амисульприда формы А', соответственно. В таблицах 43-46 представлена дополнительная информация и подробные сведения о дифрактограммах ПРД, полученных для форм А и А'.

На дифрактограммах ПРД формы А (R)-амисульприда (ФИГ. 11В) и формы А' (S)-амисульприда (ФИГ. 12В) видны заметные пики 2-тета при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ ,  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,4\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,2\pm 0,2^\circ$  и  $29,3\pm 0,2^\circ$ .

В разных вариантах осуществления, форма А (R)-(+)-амисульприда характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, выраженные в единицах 2-тета, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $15,4\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления, форма А (R)-(+)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой дифрактограммой рентгеновских лучей, дополнительно включающей пики в единицах 2-тета при  $9,3\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления, форма А (R)-(+)-амисульприда дополнительно характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, дополнительно содержащей пики в единицах 2-тета при  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $16,9\pm 0,2^\circ$  и  $20,1\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления, форма А (R)-(+)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей пики в единицах 2-тета при  $19,0\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$  и  $23,2\pm 0,2^\circ$ .

В разных вариантах осуществления, форма А' (S)-(-)-амисульприда характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики в единицах 2-тета при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $15,4\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления, форма А' (S)-(-)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей пики с единицах 2-тета, при  $9,3\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления, форма А' (S)-(-)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей пики с единицах 2-тета при  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $16,9\pm 0,2^\circ$  и  $20,2\pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления, форма А' (S)-(-)-амисульприда дополнительно характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей пики в единицах 2-тета при  $19,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$  и  $23,2\pm 0,2^\circ$ .

Термограммы ДСК на ФИГ. 11А и 12А получают с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Q100. Каждый образец нагревают в герметичном поддоне при продувке азотом 50 мл/мин при скорости нагрева  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ , от начальной температуры  $25^\circ\text{C}$  до конечной температуры  $150^\circ\text{C}$  или  $200^\circ\text{C}$ .

Микрофотографии на ФИГ. 11С и 12С получают с использованием поляризационного светового микроскопа Nikon Microphot. Образцы готовят в Isopar G/3% лецитине и визуализируют с использованием кроссполяризационного света с четвертьволновой пластинкой.

Дифрактограммы ПРД на ФИГ. 11В и 12В получают с использованием настольного рентгеновского дифрактометра Rigaku MiniFlex II Desktop с использованием излучения Cu. Напряжение и сила тока трубки установлены на 30 кВ и 15 мА, соответственно. Щель рассеивания зафиксирована на  $1,25^\circ$ , и приемная щель зафиксирована на 0,3 мм. Дифрагированное излучение регистрируют сцинтилляционным датчиком NaI. Используют непрерывное сканирование  $\theta$ - $2\theta$  со скоростью  $1,0^\circ/\text{мин}$  с размером шага  $0,02$ - $0,05^\circ$  от  $3$  до  $45^\circ$   $2\theta$ . Данные собирают и анализируют с помощью Jade 8.5.4. Каждый образец готовят для анализа, помещая его в круглый держатель образца с углублением 0,1 мм с низким уровнем фона. На ФИГ. 11В и 12В, углы  $2$ -тэта в градусах (ось  $x$ ) нанесены в зависимости от пиковой интенсивности с единицах скорости импульса в секунду (ось  $y$ ).

#### Кристаллы (R)-амисульприда формы А

Для определения структуры монокристалла, бесцветную иглу, имеющую приблизительные размеры  $0,25 \times 0,04 \times 0,02$  мм<sup>3</sup>, устанавливают на полимерную петлю в произвольной ориентации. Предварительное обследование и сбор данных выполняют на дифрактометре Rigaku SuperNova, оборудованном рентгеновской трубкой с медным анодом и микрофокусной герметичной рентгеновской трубкой (Cu K $\alpha$   $\lambda=1,54184$  Å) и датчиком с гибридной пиксельной матрицей Dectris Pilatus3 R 200K. Константы ячеек и матрицу ориентации для сбора данных получают уточнением методом наименьших квадратов с использованием установочных углов  $16528$  отражений в диапазоне  $3,5080^\circ < \theta < 77,2950^\circ$ . Данные собирают при максимальном угле дифракции ( $2\theta$ ) от  $155,296^\circ$ , при температуре 100 К. В общей сложности собирают 35826 отражений, из которых 12849 были уникальными. К данным применяют поправки Лоренца и поляризации. Линейный коэффициент абсорбции составляет  $1,728$  мм<sup>-1</sup> для излучения Cu K $\alpha$ . Применяют эмпирическую поправку на поглощение с применением CRYCALISPRO (CrysAlisPro 1.171.38.41r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015)). Коэффициенты пропускания варьируются от 0,659 до 1,000. Интенсивности эквивалентных отражений усредняют. Коэффициент согласования для усреднения составляет 5,72% в зависимости от интенсивности.

Расчетную дифрактограмму ПРД получают для излучения Cu с использованием MERCURY и координат атомов, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из структуры монокристалла (Macrae, C. F. et al., J. J. Appl. Cryst., 2006, **39**, 453-457). Следует понимать, что, поскольку данные о монокристалле собирают при низких температурах (100 К), могут быть очевидны сдвиги пиков между дифрактограммой, рассчитанной на основе данных при низкой температуре, и экспериментальной порошковой дифрактограммой при комнатной температуре, особенно при высоких углах дифракции. На ФИГ. 29 показана расчетная дифрактограмма ПРД формы А.

В разных вариантах осуществления, кристаллическая система кристаллов формы А (R)-амисульприда является триклинической, и пространственной группой является P1. Обращаясь к ФИГ. 11С, по данным микроскопии твердые тела состоят из двулучепреломляющих сферолитов длинных игл. Дополнительные детали кристаллических данных и параметров сбора кристаллографических данных суммированы

в таблице 43 и в списке пиков экспериментальной ПРД на ФИГ. 11В перечислены в таблице 44. Расчетная дифрактограмма ПРД формы А показана на ФИГ. 29.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (R)-(+)-амисульприда характеризуется рентгеновской дифракцией монокристалла, имеющего пространственную группу P1 и формульные единицы ячейки (Z), равные 4. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма (R)-(+)-амисульприда имеет параметры элементарной ячейки: а составляет примерно 12,3 Å, b составляет примерно 12,8 Å, c составляет примерно 14,1 Å, α составляет примерно 64,0°, β составляет примерно 73,4° и γ составляет примерно 75,9°.

ТАБЛИЦА 43

Данные монокристалла (R)-амисульприда формы А и параметры сбора данных

Эмпирическая формула	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
Молекулярная масса (г моль <sup>-1</sup> )	369,47
Температура (К)	100
Длина волны (Å)	1,54184
Кристаллическая система	триклиническая
Пространственная группа	P1
Параметры элементарной ячейки	
a=12,3348 (4) Å	α=64,033 (4)°
b=12,8343 (6) Å	β=73,431 (3)°
c=14,1403 (6) Å	γ=75,881 (3)°
Объем элементарной ячейки (Å <sup>3</sup> )	1910,47 (15)
Формульные единицы ячейки, Z	4
Расчетная плотность (г см <sup>-3</sup> )	1,285
Коэффициент поглощения (мм <sup>-1</sup> )	1,728
F(000)	792
Размер кристалла (мм <sup>3</sup> )	0,25 × 0,04 × 0,02
Отражения, используемые для измерения ячейки	16528
Диапазон θ для измерения ячейки	3,5080° - 77,2950°
Всего собрано отражений	35826
Диапазоны индексов	-15 ≤ h ≤ 15; -16 ≤ k ≤ 16; -17 ≤ l ≤ 17
Диапазон θ для сбора данных	θ <sub>min</sub> =3,552°, θ <sub>max</sub> =77,648°
Полнота до θ <sub>max</sub>	97,6%
Полнота до θ <sub>full</sub> =67,684°	99,8%

Коррекция абсорбции	мультисканирование
Диапазон коэффициента пропускания	0,659-1,000
Способ уточнения	полноматричный метод наименьших квадратов на $F^2$
Независимые отражения	12849 [ $R_{int}=0,0572$ , $R_{\sigma}=0,0533$ ]
Отражения [ $I > 2\sigma(I)$ ]	11460
Отражения/ограничения/параметры	12849/3/954
Степень соответствия на $F^2$	$S=1,02$
Конечные остатки [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R=0,0607$ , $R_w=0,1675$
Конечные остатки [все отражения]	$R=0,0658$ , $R_w=0,1739$
Наибольшая разница пика и впадины ( $e \text{ \AA}^{-3}$ )	0,640, -0,670
Максимальный/средний сдвиг/стандартная неопределенность	0,000/0,000
Определение абсолютной структуры	Параметр Флэка: 0,009 (18) Параметр Хофта: 0,007 (12) Охват Фриделя: 60,2%

ТАБЛИЦА 44

Список пиков формы А (R)-амисульприда (ФИГ. 11В)

2-тета	Относительная высота
7,00	75
7,42	1,6
9,34	26,9
9,72	68,3
9,95	1,5
11,00	6,7
11,66	1,2
12,72	2,3
13,26	11,3
13,90	5,2
14,41	4,8
14,72	13,5
14,90	31
15,40	100

15,94	4
16,64	7,9
16,92	28
17,44	14,8
17,70	4
18,66	7,5
19,04	29,3
19,42	87
20,12	63,7
20,98	34,8
21,62	3,5
21,88	7,8
22,32	3,8
22,61	2,5
23,22	89,3
24,34	8,1
24,80	8,7
25,26	3
25,56	17
25,78	4,3
26,20	3,2
26,68	15,8
27,10	11,3
28,12	3,5
28,28	2,6
28,82	5,2
29,26	42,2
29,56	5,9
29,76	3,7
30,32	1,9
30,92	1,7
31,02	2,6
31,70	4,3

31,94	3,8
32,26	2,2
32,84	8,9
33,22	2,7
34,16	2,7
34,55	2,2
34,97	1,7
35,24	1,1
35,48	0,9
35,76	2,9
37,00	1,9
37,44	1,3
38,58	3,2
38,88	3,4
39,50	1,6
39,76	2,1
40,38	2,5
40,80	3,7
41,39	1,4
41,68	1,5
42,68	3,7
43,28	2,8
43,52	4,7

#### Кристаллы (S)-амисульприда формы A'

Для определения структуры монокристалла, бесцветную иглу, имеющую приблизительные размеры  $0,20 \times 0,04 \times 0,02 \text{ мм}^3$ , устанавливают на полимерную петлю в произвольной ориентации. Предварительное обследование и сбор данных выполняют на дифрактометре Rigaku SuperNova, оборудованном рентгеновской трубкой с медным анодом и микрофокусной герметичной рентгеновской трубкой (Cu K $\alpha$   $\lambda=1,54184 \text{ \AA}$ ) и датчиком с гибридной пиксельной матрицей Dectris Pilatus3 R 200K. Константы ячеек и матрицу ориентации для сбора данных получают уточнением методом наименьших квадратов с использованием установочных углов 14943 отражений в диапазоне  $3,5170^\circ < \theta < 77,9740^\circ$ . Данные собирают при максимальном угле дифракции ( $2\theta$ ) от  $156,71^\circ$ , при температуре 100 К. В общей сложности собирают 36278 отражений, из которых 12840 были уникальными. К данным применяют поправки Лоренца и поляризации. Линейный коэффициент абсорбции составляет  $1,728 \text{ мм}^{-1}$  для излучения Cu K $\alpha$ . Применяют

эмпирическую поправку на поглощение с применением CRYCALISPRO (CrysAlisPro 1.171.38.41r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015)). Коэффициенты пропускания варьируются от 0,791 до 1,000. Интенсивности эквивалентных отражений усредняют. Коэффициент согласования для усреднения составляет 5,83% в зависимости от интенсивности.

Расчетную дифрактограмму ПРД получают для излучения Cu с использованием MERCURY и координат атомов, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из структуры монокристалла (Macrae, C. F. et al., J. J. Appl. Cryst., 2006, **39**, 453-457). Следует понимать, что, поскольку данные о монокристалле собирают при низких температурах (100 К), могут быть очевидны сдвиги пиков между дифрактограммой, рассчитанной на основе данных при низкой температуре, и экспериментальной порошковой дифрактограммой при комнатной температуре, особенно при высоких углах дифракции. На ФИГ. 30 показана расчетная дифрактограмма ПРД формы A'.

В разных вариантах осуществления, кристаллическая система кристаллов формы А (S)-амисульприда является триклинической, и пространственной группой является P1. Обращаясь к ФИГ. 12С, по данным микроскопии твердые тела состоят из двулучепреломляющих сферолитов длинных игл. Дополнительные детали кристаллических данных и параметров сбора кристаллографических данных суммированы в таблице 45 и в списке пиков экспериментальной ПРД на ФИГ. 12В перечислены в таблице 46. Расчетная дифрактограмма ПРД формы А' показана на ФИГ. 30.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (S)-(-)-амисульприда характеризуется рентгеновской дифракцией монокристалла, имеющего пространственную группу P1 и формульные единицы ячейки (Z), равные 4. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма (S)-(-)-амисульприда имеет параметры элементарной ячейки: а составляет примерно 12,4 Å, b составляет примерно 12,8 Å, c составляет примерно 14,1 Å, α составляет примерно 64,2°, β составляет примерно 73,6° и γ составляет примерно 75,8°.

ТАБЛИЦА 45

Данные монокристалла (S)-амисульприда формы A' и параметры сбора данных

Эмпирическая формула	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
Молекулярная масса (г моль <sup>-1</sup> )	369,47
Температура (К)	100
Длина волны (Å)	1,54184
Кристаллическая система	триклинический
Пространственная группа	P1
Параметры элементарной ячейки	
a=12,3795 (4) Å	α=64,246 (3)°
b=12,7526 (4) Å	β=73,598 (3)°
c=14,1438 (4) Å	γ=75,797 (3)°

Объем элементарной ячейки ( $\text{\AA}^3$ )	1909,71 (11)
Формульные единицы ячейки, Z	4
Расчетная плотность ( $\text{г см}^{-3}$ )	1,285
Коэффициент поглощения ( $\text{мм}^{-1}$ )	1,728
F(000)	792
Размер кристалла ( $\text{мм}^3$ )	$0,2 \times 0,04 \times 0,02$
Отражения, используемые для измерения ячейки	14943
Диапазон $\theta$ для измерения ячейки	$3,5170^\circ - 77,9740^\circ$
Всего собрано отражений	36278
Диапазоны индексов	$-15 \leq h \leq 14; -16 \leq k \leq 16; -17 \leq l \leq 17$
Диапазон $\theta$ для сбора данных	$\theta_{\min}=3,542^\circ, \theta_{\max}=78,355^\circ$
Полнота до $\theta_{\max}$	97,6%
Полнота до $\theta_{\text{full}}=67,684^\circ$	99,9%
Коррекция абсорбции	мультисканирование
Диапазон коэффициента пропускания	0,791-1,000
Способ уточнения	полноматричный метод наименьших квадратов на $F^2$
Независимые отражения	12840 [ $R_{\text{int}}=0,0583, R_{\sigma}=0,0539$ ]
Отражения [ $I > 2\sigma(I)$ ]	11066
Отражения/ограничения/параметры	12840/3/956
Степень соответствия на $F^2$	$S=1,08$
Конечные остатки [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R=0,0613, R_w=0,1732$
Конечные остатки [все отражения]	$R=0,0694, R_w=0,1817$
Наибольшая разница пика и впадины ( $e \text{\AA}^{-3}$ )	0,470, -0,468
Максимальный/средний сдвиг/стандартная неопределенность	0,000/0,000
Определение абсолютной структуры	Параметр Флэка: 0,008 (18) Параметр Хофта: 0,019 (12) Охват Фриделя: 58,8%

ТАБЛИЦА 46

Список пиков ПРД формы A' (S)-амисульприда (ФИГ. 12В)

2-тета	Относительная высота
--------	----------------------

7,02	100
9,34	28
9,74	62
11,05	5,6
13,28	15,2
13,94	7,8
14,92	20
15,42	66,2
16,90	23,9
17,44	8,9
18,68	7,4
19,08	34,2
19,44	74,4
20,16	70
21,00	41,2
21,9	12
22,36	3,1
23,20	72,1
24,34	5,7
24,87	7
25,60	16,9
25,84	6,2
26,17	2,3
26,70	14,8
27,12	12,1
28,12	5,2
29,28	40,4
30,36	2,2
31,84	3,8
32,30	2,4
32,84	9
33,26	3,7
34,17	2,5

34,64	2
35,10	1,8
35,84	2,8
36,14	1,6
37,00	1,6
37,48	2,1
38,60	4,8
38,94	5,2
39,52	1,6
39,75	2,1
40,38	4,1
40,76	4,2
41,48	1,8
42,76	3,6
43,50	5,7
44,12	1,1

В разных вариантах осуществления кристаллическая форма А (R)-амисульприда характеризуется дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета при двух или более из  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ , и термограммой ДСК с пиком при  $101\pm 3^\circ\text{C}$ . В разных предпочтительных вариантах осуществления, термограмма ДСК имеет единственный пик при  $101\pm 3^\circ\text{C}$ .

В разных вариантах осуществления, кристаллическая форма А (R)-амисульприда характеризуется дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета при двух или более из  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ , и термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу, соответствующую ФИГ. 11А.

В разных вариантах осуществления, кристаллическая форма А' (S)-амисульприда характеризуется дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета при двух или более из  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ , и термограмму ДСК с пиком при  $101\pm 3^\circ\text{C}$ . В разных предпочтительных вариантах осуществления, термограмма ДСК имеет единственный пик при  $101\pm 3^\circ\text{C}$ .

В разных вариантах осуществления кристаллическая форма А' (S)-амисульприда характеризуется дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета при двух или более из  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и  $19,4\pm 0,2^\circ$ , и термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу, соответствующую ФИГ. 12А.

В разных вариантах осуществления, кристаллические формы А и А' энантиомерного амисульприда по существу не гигроскопичны. В разных вариантах осуществления, кристаллический (R)-амисульприд формы А имеет максимальное

изменение массы менее примерно 2%, менее примерно 1% или менее примерно 0,5% на изотермах сорбции воды, измеренных методом динамической сорбции пара (ДСП), при 25°C, сканированных при относительной влажности от 0 до 95%. В разных вариантах осуществления, кристаллический (S)-амисульприд формы А' имеет максимальное изменение массы менее примерно 2%, менее примерно 1% или менее примерно 0,5% на изотермах сорбции воды, измеренных с помощью динамической сорбции паров (ДСП) при 25°C, сканированных при относительной влажности от 0 до 95%.

На ФИГ. 12D представлена изотерма сорбции воды ДСП для 19,077 мг кристаллической формы А' (S)-амисульприда, и в таблице 47 приведены данные, представленные на ФИГ. 12D. Как можно видеть, кристаллическая форма А' (S)-амисульприда по существу не гигроскопична, демонстрируя максимальное изменение массы только 0,35%.

ТАБЛИЦА 47

Изотерма сорбции воды ДСП (S)-амисульприда формы А' на ФИГ. 12D

Относительная влажность %	Изменение массы (% масс)	Время/шаг (мин)
0	0,00	60,72
10	0,03	33,25
20	0,05	31,89
30	0,07	32,20
40	0,09	31,53
50	0,11	31,95
60	0,13	31,87
70	0,16	31,10
75	0,18	31,28
80	0,19	31,43
90	0,25	31,97
95	0,34	32,77
95	0,35	36,47
90	0,28	31,35
80	0,17	32,11
75	0,16	31,01
70	0,14	31,50
60	0,11	32,10
50	0,08	32,12
40	0,07	31,41

30	0,05	62,67
20	0,03	32,05
10	0,01	31,00
1	-0,01	32,02

В разных аспектах предоставлены способы получения кристаллических полиморфов энантиомерного амисульприда формы А и формы А'. Разные варианты осуществления способов, описанных ниже, дают новые кристаллические формы, и разные варианты осуществления этих способов сами по себе являются новыми.

При использовании в контексте способов настоящего изобретения, термин «форма А» или «форма А'» относится к способу, который дает кристаллическую форму энантиомерного амисульприда, имеющую порошковую рентгенограмму кристалла, имеющую пики, в терминах 2-тета, по меньшей мере, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и один или несколько пиков при  $15,4\pm 0,2^\circ$  и/или  $19,4\pm 0,2^\circ$ ; и предпочтительно с дополнительными пиками в единицах 2-тета при двух или более из:  $15,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,4\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,0\pm 0,2^\circ$ ,  $23,2\pm 0,2^\circ$  и  $29,3\pm 0,2^\circ$ ; и в разных предпочтительных вариантах осуществления, порошковую рентгенограмму кристалла, по существу, соответствующую ФИГ. 11В, в случае (R)-амисульприда, и ФИГ. 12В в случае (S)-амисульприда.

Получение высоких выходов конкретной кристаллической формы и, следовательно, высокой чистоты этой кристаллической формы часто ограничивается образованием аморфных продуктов и других кристаллических форм, которые, например, могут быть кинетически благоприятными. Экспериментально было обнаружено, что получение кристаллического энантиомерного амисульприда осложняется тем фактом, что традиционные способы дают не кристаллический (аморфный) энантиомерный амисульприд, включая способы, которые дают кристаллический рацемический амисульприд.

Было обнаружено, что образование некоторых энантиомерных сольватов амисульприда в качестве промежуточных продуктов с последующим превращением в свободное основание позволяет выделить кристаллическую форму энантиомерного амисульприда (имеющего порошковую рентгенограмму кристалла, содержащую пики, в единицах 2-тета, по меньшей мере, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$ , и один или несколько пиков при  $15,4\pm 0,2^\circ$  и/или  $19,4\pm 0,2^\circ$ ), что составляет более 90% по массе, более 95% по массе, более 97% по массе, более 99% по массе или более 99,5% по массе исходного энантиомерного амисульприда.

В разных вариантах осуществления, способы получения кристаллического энантиомерного амисульприда, характеризующегося дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета, по меньшей мере, при  $7,0\pm 0,2^\circ$ ,  $9,7\pm 0,2^\circ$  и один или несколько пиков при  $15,4\pm 0,2^\circ$  и/или  $19,4\pm 0,2^\circ$ , включают: (а) предоставление либо (R)-амисульприда, либо (S)-амисульприда в качестве исходного материала, где (R)-амисульприд предоставлен в качестве исходного материала, когда желаемым продуктом

является кристаллический (R)-амисульприд и (S)-амисульприд предоставлен в качестве исходного материала, когда желаемым продуктом является кристаллический (S)-амисульприд; (b) сольватирование исходного материала первым растворителем, где первым растворителем является карбонилсодержащее соединение, имеющее 5 атомов углерода или меньше; (c) освобождение сольватированного исходного материала от первого растворителя путем добавления второго растворителя, отличного от воды, с образованием смеси с растворимостью исходного материала менее примерно 20% масс./масс.; и затем (d) выделение кристаллической формы исходного материала, имеющей порошковую рентгенограмму кристалла, содержащую пики в единицах 2-тета, по меньшей мере, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $19,4 \pm 0,2^\circ$ .

В разных вариантах осуществления способы начинаются с предоставления либо (R)-амисульприда, либо (S)-амисульприда для получения, соответственно, кристаллического (R)-амисульприда или кристаллического (S)-амисульприда. Следует понимать, что существует много приемлемых способов разделения энантиомеров амисульприда для получения энантиомерного исходного материала для способов по настоящему изобретению. В примерах 8 и 10 представлен способ получения энантиомерно обогащенного исходного материала амисульприда *in situ*.

Следует понимать, что энантиомерные исходные вещества амисульприда не обязательно являются кристаллическими и часто являются аморфными или являются смесью аморфной и кристаллической форм. Помимо выделения энантиомеров из рацемического исходного материала, подходящие энантиомерные исходные материалы для способов по настоящему изобретению также могут быть синтезированы напрямую.

Следует понимать, что предельная хиральная чистота кристаллической формы исходного материала ограничена хиральной чистотой исходного материала. Однако в разных вариантах осуществления было обнаружено, что с помощью способов получают кристаллическую форму исходного материала, имеющую хиральную чистоту, которая не меньше хиральной чистоты исходного материала. Таким образом, в разных вариантах осуществления, настоящие способы получения кристаллического энантиомерного амисульприда (характеризующегося дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета, по меньшей мере, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и один или несколько пиков при  $15,4 \pm 0,2^\circ$  и/или  $19,4 \pm 0,2^\circ$ ) дают указанный кристаллический энантиомерный амисульприд, имеющий одно или несколько из следующих: хиральная чистота более чем примерно 90%, если исходный материал имеет хиральную чистоту более чем примерно 90%; хиральная чистота более 95%, если исходный материал имеет хиральную чистоту более 95%; хиральная чистота более 97%, если исходный материал имеет хиральную чистоту более 97%; хиральная чистота более чем примерно 99%, если исходный материал имеет хиральную чистоту более чем примерно 99%.

Неожиданно было обнаружено, что при правильном выборе первого растворителя может быть образован промежуточный сольват, который при последующем превращении в свободное основание может давать продукт амисульприда, в котором более 90% по

массе, более 95% по массе, более чем 97% по массе, более 99% по массе; или более 99,5% по массе продукта амисульприда находится в форме кристаллического энантиомерного амисульприда исходного материала, характеризующегося дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета, по меньшей мере, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$ , и один или несколько пиков при  $15,4 \pm 0,2^\circ$  и/или  $19,4 \pm 0,2^\circ$ .

Первым растворителем является карбонилсодержащее соединение, имеющее 5 атомов углерода или меньше. Предпочтительно, первый растворитель имеет содержание воды менее 3% масс., более предпочтительно, менее 1% масс., и более предпочтительно, менее 0,5% масс. Было обнаружено, что избыток воды в первом растворителе вмешивается в правильную кристаллизацию и даже может препятствовать ей. Примеры такого большего карбонилсодержащего растворителя включают циклогексанон. В разных вариантах осуществления, первым растворителем является альдегид, кетон или сложный эфир. В разных вариантах осуществления, первым растворителем является этилацетат, пропилацетат или метилэтилкетон; и в разных предпочтительных вариантах осуществления, первым растворителем является этилацетат.

В разных вариантах осуществления, стадия сольватации включает подщелачивание; например, добавлением щелочного водного раствора. В разных вариантах осуществления, добавляют щелочной раствор, достаточный для повышения pH до более чем 9,5, предпочтительно, до примерно 10, и в других вариантах осуществления, от примерно 9,5 до примерно 11. В разных вариантах осуществления, используют водные растворы карбоната калия. Следует понимать, что для подщелачивания можно использовать множество щелочных растворов, включая, помимо прочего, карбонат калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п.

В разных вариантах осуществления, стадия сольватации включает множественные разделения между любой водной фазой и органической фазой системы растворителей стадии сольватации, что может быть результатом, например, подщелачивания; желаемые продукты предпочтительно разделяют на органическую фазу. В разных вариантах осуществления, систему водного/органического растворителя нагревают до 30-40°C для облегчения разделения.

В разных вариантах осуществления, после подщелачивания органическую фазу концентрируют, и один или несколько раз добавляют стехиометрический избыток первого растворителя для облегчения полного превращения в сольват. Кроме того, в разных вариантах осуществления, повторное концентрирование и добавление первого растворителя способствует получению концентрированного раствора сольвата, содержащего менее примерно 1% масс. воды, менее примерно 0,7% масс. воды или менее примерно 0,4% масс. воды, по данным титрования по Карлу Фишеру.

В разных вариантах осуществления, в реакционную смесь вносят затравку желаемой кристаллической формы (например, затравку кристаллического (S)-амисульприда формы A', если желаемым продуктом является кристаллический (S)-амисульприд формы A') перед добавлением второго растворителя. В разных вариантах

осуществления, стадия сольватации включает образование суспензии, например, путем внесения в реакционную смесь затравки желаемой кристаллической формы, и охлаждения реакционной смеси ниже примерно 40°C, в разных вариантах осуществления, ниже примерно 30°C и, предпочтительно, ниже примерно 20°C.

После образования сольвата энантиомерного исходного материала (т.е. сольвата (R)-амисульприда с первым растворителем или сольвата (S)-амисульприда с первым растворителем) сольват высвобождают из энантиомерного исходного материала с образованием свободного основания энантиомерного исходного материала в условиях, которые позволяют выделить кристаллический энантиомерный амисульприд, характеризующийся дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета, по меньшей мере, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и один или несколько пиков при  $15,4 \pm 0,2^\circ$  и/или  $19,4 \pm 0,2^\circ$ . В разных вариантах осуществления, в реакционную смесь вносят затравку желаемой кристаллической формы (например, затравку кристаллического (S)-амисульприда формы A', если желаемым продуктом является кристаллический (S)-амисульприд формы A') перед добавлением второго растворителя. В разных вариантах осуществления, стадия высвобождения включает охлаждение реакционной смеси до температуры ниже примерно 40°C.

Используемый в данном документе термин «сольватирование» относится к комбинированию (R)-амисульприда или (S)-амисульприда с растворителем.

Используемые в данном документе термины «выделение» и «высвобождение» относятся к выделению желаемого продукта из среды, в которой он был образован или обнаружен. Например, выделение может включать композиции, содержащие, по меньшей мере, примерно 50%, по меньшей мере, примерно 60%, по меньшей мере, примерно 70%, по меньшей мере, примерно 80%, по меньшей мере, примерно 90%, по меньшей мере, примерно 95%, по меньшей мере, примерно 97%, или по меньшей мере, примерно 99% от массы желаемого продукта.

В разных вариантах осуществления, второй растворитель (отличный от воды) добавляют для образования смеси с растворимостью исходного материала менее примерно 20% масс./масс.; менее примерно 10% масс./масс., или менее примерно 5% масс./масс. Специалист в данной области техники поймет, что в разных вариантах осуществления второй растворитель можно рассматривать как антирастворитель, поскольку он снижает растворимость смеси по отношению к желаемому продукту. Следует понимать, что в качестве второго растворителя можно использовать множество соединений, включая, но не ограничиваясь ими, метил-трет-бутиловый эфир, толуол, гептан, изопропанол и подобные. В разных вариантах осуществления вторым растворителем является метил-трет-бутиловый эфир (MtBE).

Для выделения желаемой энантиомерной кристаллической формы исходного материала можно использовать разные методы. В разных вариантах осуществления, стадия выделения включает одно или несколько из: (a) добавления антирастворителя; (b) охлаждения смеси до температуры ниже примерно 30°C, и в других вариантах

осуществления, от примерно  $10^{\circ}\text{C}$  до примерно  $20^{\circ}\text{C}$ ; и (с) добавление затравочного кристалла R-энантиомера или S-энантиомера. В разных вариантах осуществления, стадия выделения включает добавление антирастворителя и/или охлаждение реакционной смеси. В разных вариантах осуществления, используют затравочные кристаллы желаемой кристаллической формы, и затравочные кристаллы могут быть получены специалистом в данной области техники с использованием представленных в данном документе идей.

Например, в примере 12 описаны способы получения этилацетатного сольвата кристаллического (R)-амисульприда. Продукт этих примеров при сушке выше примерно  $30^{\circ}\text{C}$  десольватируется и превращается в кристаллы кристаллического (R)-амисульприда в виде свободного основания формы А и аморфный продукт. Аналогичным образом, например, в примере 14 описан способ получения этилацетатного сольвата кристаллического (S)-амисульприда. Продукт этих примеров при сушке выше примерно  $30^{\circ}\text{C}$  десольватируется и превращается в кристаллы кристаллического (S)-амисульприда в виде свободного основания формы А' и аморфный продукт. Хотя доля сольвата, который превращается в форму А или форму А' в приведенных выше примерах, мала, ее достаточно для получения затравочных кристаллов.

В разных вариантах осуществления, стадия выделения кристаллической формы включает затравку реакционной смеси желаемой кристаллической формой (например, затравку кристаллическим (S)-амисульпридом формы А', если желаемым продуктом является кристаллический (S)-амисульприд формы А') перед добавлением второго растворителя, и в разных вариантах осуществления, суспензия затем образуется путем охлаждения реакционной смеси ниже примерно  $40^{\circ}\text{C}$ , в разных вариантах осуществления ниже примерно  $30^{\circ}\text{C}$  и предпочтительно ниже примерно  $20^{\circ}\text{C}$ .

В разных вариантах осуществления, стадия выделения включает фильтрацию суспензии, содержащей желаемую кристаллическую форму энантиомерного свободного основания амисульприда, промывку твердого остатка системой растворителей, содержащей второй растворитель и первый растворитель, и сушку остатка. В разных вариантах осуществления, массовое отношение второго растворителя к первому растворителю (второй растворитель: первый растворитель) больше, чем примерно 1:9, и в других вариантах осуществления составляет от примерно 1:9 до примерно 4:1. В разных вариантах осуществления, где вторым растворителем является MtBE, а первым растворителем является этилацетат, соотношение MtBE:этилацетат предпочтительно составляет примерно 3:1.

В разных вариантах осуществления, способы настоящего изобретения для получения кристаллического энантиомерного амисульприда, характеризующегося дифрактограммой ПРД, включающей пики в единицах 2-тета, по меньшей мере, при  $7,0\pm 0,2^{\circ}$ ,  $9,7\pm 0,2^{\circ}$  и один или несколько пиков при  $15,4\pm 0,2^{\circ}$  и/или  $19,4\pm 0,2^{\circ}$ , включают перекристаллизацию. В примерах, типовые способы, в которых не показана стадия перекристаллизации, отмечены как дающие «неочищенное свободное основание», однако следует понимать, что эта номенклатура используется только для различения примеров.

Перекристаллизацию можно проводить разными способами. В разных вариантах осуществления стадия перекристаллизации включает (а) растворение кристаллического энантиомерного материала амисульприда в растворе растворитель/антирастворитель; (b) охлаждение раствора, содержащего исходный материал и растворитель/антирастворитель; и (с) добавление затравки R- или S-энантиомерного материала амисульприда. В разных вариантах осуществления, стадия растворения включает нагревание раствора до температуры больше 40°C и ниже примерно 70°C, предпочтительно, от примерно 50°C до примерно 65°C, и предпочтительно, примерно 60°C.

Могут использоваться разные системы растворитель/антирастворитель. Например, в разных вариантах осуществления, растворителем является ацетон, и антирастворителем является метил-трет-бутиловый эфир. В разных вариантах осуществления, растворителем является изопропанол (ИПС), и антирастворителем является гептан. Как понятно специалистам в данной области техники, необходимо соблюдать осторожность при выборе системы растворитель/антирастворитель. Например, изобретатели обнаружили, что в системе ИПС/гептан вторая жидкая фаза может образовываться перед затравкой, если соотношение гептана к ИПС больше 1:1, что при добавлении большого избытка ИПС затравки растворяются, затем кристаллизуются. после добавления гептанового антирастворителя и охлаждения, и что предпочтительное соотношение ИПС:гептан:продукт составляет 36:32:32.

Неограничивающие примеры разных вариантов осуществления получения кристаллического энантиомерного амисульприда форм А и А', или характеризующегося дифрактограммой ПРД, содержащей пики в единицах 2-тета, по меньшей мере, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и один или более пиков при  $15,4 \pm 0,2^\circ$  и/или  $19,4 \pm 0,2^\circ$  дополнительно проиллюстрированы и описаны в примерах 8, 9, 10 и 11.

Аспекты, варианты осуществления и особенности получения и характеристики кристаллических форм энантиомерного амисульприда могут быть дополнительно поняты из следующих примеров, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Кристаллические формы примеров энантиомерного амисульприда

Следует понимать, что энантиомерные исходные материалы амисульприда не обязательно являются кристаллическими и часто являются аморфными или являются смесью аморфной и кристаллической форм. Помимо отделения энантиомеров от рацемического исходного материала, подходящие энантиомерные исходные материалы также могут быть синтезированы напрямую.

**Пример 8: Синтез R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание):** 150 г 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойную кислоту и 2000 г ацетона помещают в колбу. Раствор охлаждают до  $-9^\circ\text{C}$  и в колбу добавляют 74,3 мл этилхлорформиата. Затем в течение 1 часа добавляют 88,9 мл 4-метилморфолина. Добавляют 81,4 г (R)-(1-

этилпирролидин-2-ил)метанамина, и смесь перемешивают в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрируют и добавляют 800 г воды и 300 г этилацетата. Смесь перемешивают и удаляют органический слой, который содержит исходный материал R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида.

Раствор, содержащий исходный материал, подщелачивают добавлением 20% масс. водного карбоната калия и добавляют 2,5 л этилацетата. Водный слой удаляют. Органический слой дважды промывают водой и концентрируют досуха. Затем добавляют 800 г этилацетата и смесь концентрируют. Это повторяют один раз. Полученное масло растворяют в 800 г этилацетата и концентрируют до 600 мл. Раствор перемешивают при 30°C с получением суспензии. Полученную суспензию охлаждают до 20°C и перемешивают. Добавляют 600 г метил-трет-бутилового эфира и смесь перемешивают. Затем суспензию фильтруют, промывают смесью метил-трет-бутилового эфира:этилацетата в соотношении 3:1 масс./масс. и сушат. Получают 165 г R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида в виде твердого кристаллического вещества.

**Пример 9: Перекристаллизация R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (кристаллическая форма А свободного основания):** 603,05 г R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (полученного по существу по примеру 8) и 500,3 г изопропанола добавляют в колбу с мешалкой и пробкой. Колбу нагревают до 40°C до образования раствора. Затем раствор доочищают на фильтре и переносят в реактор при 40°C с мешалкой, линией для азота, термопарой и охлаждающей водой, используя 122,81 г изопропанола для промывки колбы и доочистки на фильтре. Добавляют 603,2 г гептана, и раствор перемешивают. Реактор охлаждают до температуры рубашки 35°C, и в реактор по каплям добавляют 6,91 г изопропанола с получением прозрачного раствора. Раствор перемешивают и затем добавляют 972 мг R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (форма А), и затем перемешивают. Затем реактор охлаждают до 20°C и затем перемешивают. 1889,24 г гептана добавляют с помощью внешнего насоса. После перемешивания суспензию фильтруют, промывают смесью изопропанол:гептан в соотношении 15:85 масс./масс. и сушат. Получают 531,7 г R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллической формы А, имеющего хиральную чистоту более 97% и химическую чистоту более 99%, что составляет выход примерно 88%.

Спектр ЯМР R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, полученного в примере 9, показан на ФИГ. 13, имеет следующие характеристики: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч./млн. 1,12 (т, J=7,24 Гц, 3 Н) 1,26 (т, J=7,43 Гц, 3 Н) 1,56-1,76 (м, 3 Н) 1,84-1,94 (м, 1 Н) 2,15-2,29 (м, 2 Н) 2,59-2,66 (м, 1 Н) 2,81-2,90 (м, 1 Н) 3,08-3,29 (м, 4 Н) 3,70 (ddd, J=13,69, 7,24, 2,93 Гц, 1 Н) 3,94 (с, 3 Н) 5,53 (с, 2 Н) 6,22 (с, 1 Н) 8,06 (шд, J=4,70 Гц, 1 Н) 8,53 (с, 1 Н).

Обращаясь к ФИГ. 11А-11С, на ФИГ. 11А-11С представлены данные R-4-амино-N-

[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, (R)-амисульприда, кристаллической формы А, полученной в примере 9. На ФИГ. 11А представлена термограмма ДСК кристаллической формы А (R)-амисульприда, полученного в примере 9; на ФИГ. 11В представлена дифрактограмма ПРД кристаллической формы А (R)-амисульприда, полученного в примере 9; и на ФИГ. 11С представлена микрофотография кристаллов кристаллической формы А (R)-амисульприда, полученного в примере 8.

**Пример 10: Синтез S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание):** 153 г 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты и 789 г ацетона помещают в колбу, снабженную мешалкой, термопарой и линией для азота. Раствор охлаждают до -8°C, и затем в колбу добавляют 70,4 г этилхлорформиата. К колбе присоединяют капельную воронку, и по каплям добавляют 79,3 г 4-метилморфолина, поддерживая температуру ниже 0°C. Смесь перемешивают при -8°C, и затем по каплям добавляют 55 г (S)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамина. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, нагревают до температуры окружающей среды и затем дополнительно перемешивают при температуре окружающей среды с получением S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, исходного материала. Затем реакционную смесь концентрируют до минимального объема и добавляют 822 г воды, затем 311 г этилацетата. Смесь перемешивают, и органический слой удаляют. Раствор нагревают до 35°C и добавляют 755 г этилацетата и 326 г 40% масс. карбоната калия (водн.). Смесь перемешивают, позволяя фазам разделиться, и водный слой удаляют. Затем добавляют 296 г воды, смесь перемешивают, фазы разделяют, и водный слой удаляют. Добавляют 302 г воды, смесь перемешивают, фазы разделяют, и водный слой удаляют. Органический слой переносят в колбу с механической мешалкой, термопарой и линией азота. Органический слой концентрируют досуха и добавляют 531 г этилацетата. После перемешивания раствор концентрируют до 400 мл. Затем добавляют 305 г этилацетата и раствор концентрируют до 400 мл и 0,35% масс. воды титрованием по Карлу Фишеру. Затем раствор охлаждают до 30°C и добавляют 300 мг S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида с получением суспензии. Затем раствор охлаждают до 20°C, перемешивают и добавляют 495 г метил-трет-бутилового эфира. Затем суспензию фильтруют, промывают смесью метил-трет-бутиловый эфир:этилацетат в соотношении 3:1 масс./масс. и сушат. Получают 160,7 г S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида в виде твердого кристаллического вещества, что соответствует выходу примерно 74%.

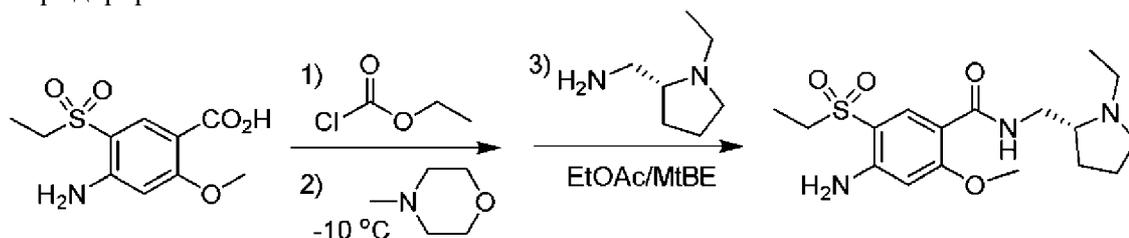
**Пример 11: Перекристаллизация: S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (кристаллическая форма А' свободного основания):** 300,19 г S-4-Амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (получен по существу по примеру 10) и 240,2 г изопропанола добавляют в колбу с мешалкой и пробкой. Колбу

нагревают до 40°C до образования раствора. Затем раствор доочищают на фильтре и переносят в реактор при 40°C с мешалкой, линией для азота, термопарой и охлаждающей водой, используя 59,8 г изопропанола для промывки колбы и доочистке на фильтре. Добавляют 300,4 г гептана и раствор перемешивают. Реактор охлаждают до температуры рубашки 35°C, и в реактор по каплям добавляют 6,91 г изопропанола для получения прозрачного раствора. Раствор перемешивают и затем добавляют 602 мг S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (форма A'), и затем перемешивают. Затем реактор охлаждают до 20°C и перемешивают. 1399,86 г гептана добавляют с помощью внешнего насоса. После перемешивания суспензию фильтруют, промывают смесью изопропанол:гептан 15:85 и сушат. Получают 281,03 г S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллической формы A', имеющего хиральную чистоту более 97% и химическую чистоту более 98%, что соответствует выходу примерно 91%.

Спектр ЯМР S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, полученного в примере 11, показан на ФИГ. 14, и имеет следующие характеристики: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ч./млн. 1,12-1,23 (м, 6 H) 1,57-1,66 (м, 1 H) 1,68-1,80 (м, 2 H) 1,95 (дкв, J=12,18, 8,33 Гц, 1 H) 2,20-2,36 (м, 2 H) 2,68 (дтд, J=8,61, 6,26, 6,26, 3,91 Гц, 1 H) 2,91 (дкв, J=12,08, 7,32 Гц, 1 H) 3,12-3,27 (м, 3 H) 3,32-3,48 (м, 1 H) 3,60 (дд, J=13,30, 3,91 Гц, 1 H) 3,97 (с, 3 H) 6,49 (с, 1 H) 8,28 (с, 1 H).

Обращаясь к ФИГ. 12А-12С, на ФИГ. 12А-12С представлены данные для S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (S)-амисульприда, кристаллической формы A', полученного в примере 11. На ФИГ. 12А представлена термограмма ДСК кристаллической формы A' (S)-амисульприда, полученной в примере 11; на ФИГ. 12В представлена дифрактограмма ПРД кристаллической формы A' (S)-амисульприда, полученной в примере 11; и на ФИГ. 12С представлена микрофотография, показывающая кристаллы кристаллической формы A' (S)-амисульприда, полученного в примере 11.

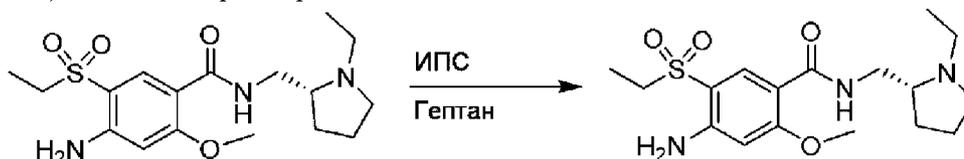
**Пример 12: Общий обзор получения R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида:** В обзоре, R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид формы А может быть получен в две стадии: стадия 1, получение неочищенного (R)-амисульприда; и стадия 2, перекристаллизация неочищенного (R)-амисульприда в кристаллический (R)-амисульприд формы А.



Стадия 1, примеры 12 и 13

Стадия 1 обычно включает смешивание 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-

метоксибензойной кислоты с этилхлорформиаом и затем взаимодействие с (R)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамином с получением гидрохлорида R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида. Другие сочетающие реагенты, такие как метил, изопропил и изобутилхлорформиаты и диметокситриазинхлорид, также подходят для проведения реакции сочетания. Полученный продукт экстрагируют водой и промывают этилацетатом. Гидрохлорид R-4-Амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида превращают в свободное основание, растворяют в этилацетате и промывают водой и основанием. Затем этилацетатный раствор сушат и концентрируют. Этилацетатный сольват R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллизуется и превращается в R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (неочищенное свободное основание) путем добавления метил-трет-бутилового эфира. Затем R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (неочищенное свободное основание) выделяют фильтрованием.



Стадия 2, примеры 12 и 13

Стадия 2 обычно включает растворение R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание) со стадии 1 в изопропанол и доочистку на фильтре. Раствор изопропанола концентрируют, разбавляют н-гептаном и засевают формой А с получением кристаллов свободного основания R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида. Затем смесь охлаждают и фильтруют, получая кристаллический R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид, по существу, формы А.

Следует понимать, что во время кристаллизации R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание) количество воды в этилацетатном растворителе влияет на кристаллизацию и предпочтительно составляет менее 0,5%. Соответственно, содержание воды предпочтительно контролируют во время перегонки этилацетатного раствора, например, с помощью кулометрического титрования (по Карлу Фишеру). Например, в разных вариантах осуществления, кулометрическое титрование (по Карлу Фишеру) выполняют не водным титрованием хлорной кислотой, при котором примерно 300 мг образца, точно взвешенного, растворяют примерно в 50 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 N хлорной кислотой, и конечную точку определяют потенциометрически. Перед расчетом анализа, вес образца корректируют с учетом содержания воды и остаточного содержания растворителя. Также предпочтительно отслеживают высыхание выделенного твердого

вещества. В разных вариантах осуществления, реакция стадии 1 считается завершённой, когда количество 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в реакционной смеси меньше или равно 10 А% (где А% относится к площади % по данным ВЭЖХ) и/или когда количество 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в реакционной смеси меньше или равно 10% моль.

**Пример 13: Подробный обзор получения R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида формы А:** Стадия 1: К смеси 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в ацетоне при  $-10^{\circ}\text{C}$  и этилхлорформате, 4-метилморфолин добавляют с такой скоростью (экзотермической), чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже  $-5^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при  $-10^{\circ}\text{C}$ , и затем добавляют (R)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамин. После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь концентрируют и разбавляют водой и этилацетатом. Слой этилацетата удаляют, а водный слой подщелачивают карбонатом калия. Добавляют этилацетат и водный слой удаляют. Органический слой дважды промывают водой и концентрируют. Смесь разбавляют этилацетатом и концентрируют до тех пор, пока содержание воды в этилацетатном растворе не станет ниже 0,5%. В раствор засевают при  $31^{\circ}\text{C}$  1% масс. формы А и перемешивают при температуре зародышеобразования в течение 2 часов. Смесь охлаждают до  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 1 ч. Суспензию разбавляют метил-трет-бутиловым эфиром (MtBE) и перемешивают в течение 2 ч при  $20^{\circ}\text{C}$ . Суспензию фильтруют, и лепешку продукта промывают MtBE/этилацетатом. Влажную лепешку сушат в вакууме при  $40^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  до постоянной массы с получением R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенного).

Стадия 2: изопропанол и R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (неочищенный) смешивают вместе. Смесь нагревают до  $50^{\circ}\text{C}$  до растворения и затем пропускают через фильтр. Фильтрат концентрируют и охлаждают до  $40^{\circ}\text{C}$ . Добавляют н-гептан, и полученный раствор охлаждают до  $28^{\circ}\text{C}$  и засевают формой А. Полученную суспензию охлаждают до  $23^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 1,5 ч при этой температуре. Добавляют еще н-гептан, и суспензию перемешивают при  $22^{\circ}\text{C}$  в течение 13 часов. Суспензию фильтруют, и осадок продукта промывают изопропанолом/н-гептаном. Влажную лепешку сушат в вакууме при  $40^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  до постоянной массы с получением R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида формы А.

Спектр ЯМР R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида формы А, полученного способами из примеров 12 и 13, проиллюстрирован на ФИГ. 15А, и ФИГ. 15В представляет числовую схему, используемую для назначений в таблице 48 на основе спектра ЯМР на ФИГ. 15А, где в таблице 48 использованы следующие обозначения: с: синглет, д: дублет, шс: широкий синглет, шд широкий дублет, ддд: дублет дублетов, т: триплет, кв: квадриплет; м: мультиплет, тт: триплет триплетов; дкв: дуплет квадриплетов.

ТАБЛИЦА 48

Назначение спектра  $^1\text{H}$  ЯМР на ФИГ. 15А

Углерод (см. ФИГ. 15В)	Химический сдвиг	Подробности
1	1,19-1,20	т, J=7,24 Гц, 3 Н
2	3,02-3,08	кв, J=7,43 Гц, 2 Н
5	6,28	с, 1 Н
8	8,45	с, 1 Н
10a,b	3,18-3,23 3,60-3,66	ддд, J=13,50, 4,89, 2,74 Гц, 1 Н ддд, J=13,69, 7,04, 2,74 Гц, 1 Н
11	2,53-2,64	м, 1 Н
12a, b	1,52-1,59 1,79-1,85	м, 1 Н м, 1 Н
13	1,64-1,69	м, 2 Н
14a, b	2,09-2,15 3,12-3,17	м, 1 Н м, 1 Н
15a, b	2,18-2,21 2,74-2,81	м, 1 Н дкв, J=11,93, 7,37 Гц, 1 Н
16	1,04-1,06	т, J=7,04 Гц, 3 Н
17	3,88	с, 3 Н
18	5,71	с, 2 Н
19	8,05-8,07	шдд, J=7,04, 2,35 Гц, 1 Н

$^{13}\text{C}$  ЯМР спектр R-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида формы А, полученный с помощью методов из примеров 12 и 13, проиллюстрирован на ФИГ. 16А, и на ФИГ. 16В представлена числовая схема, используемая для назначений в таблице 49 на основе спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР на ФИГ. 16А.

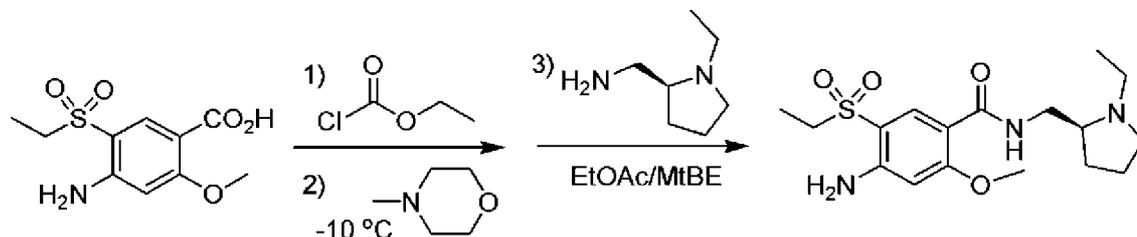
ТАБЛИЦА 49

Назначение спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР на ФИГ. 16А

Химический сдвиг (ч./млн.)	Назначение (см. ФИГ. 16В)
7,15	1
49,45	2
112,24	3
111,83	4
98,53	5
162,44	6
150,84	7

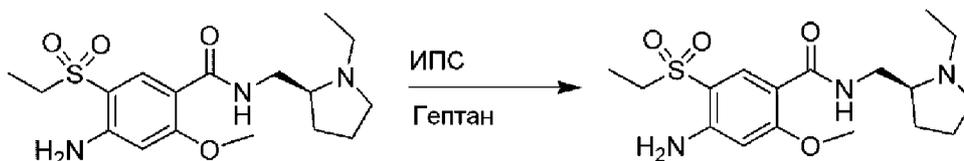
Химический сдвиг (ч./млн.)	Назначение (см. ФИГ. 16В)
136,04	8
164,17	9
41,29	10
62,14	11
28,39	12
22,82	13
53,54	14
47,82	15
14,14	16
56,03	17

**Пример 14: Общий обзор получения S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида:** в обзоре, S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид формы А' можно получить в две стадии: стадия 1, получение неочищенного (S)-амисульприда; и стадия 2, перекристаллизация неочищенного (S)-амисульприда в кристаллический (S)-амисульприд формы А'.



Стадия 1, примеры 14 и 15

Стадия 1 обычно включает смешивание 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты с этилхлорформиатом и затем добавление (S)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамина с получением гидрохлорида S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида. Полученный продукт экстрагируют водой и промывают этилацетатом. Гидрохлорид S-4-Амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида превращают в свободное основание добавлением водного карбоната калия, растворяют в этилацетате и промывают водой. Этилацетатный раствор сушат и концентрируют. Этилацетатный сольват S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида кристаллизуется и десольватируется путем добавления метил-трет-бутилового эфира. Затем S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид (неочищенное свободное основание) выделяют фильтрованием.



Стадия 2, примеры 14 и 15

Стадия 2 обычно включает растворение S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание) в изопропанол и доочистку на фильтре. Раствор изопропанола концентрируют, разбавляют н-гептаном и засевают формой А' с получением суспензии S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида.

Смесь охлаждают и фильтруют с получением кристаллического S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида, по существу, формы А'.

Следует понимать, что во время кристаллизации S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенное свободное основание) количество воды в этилацетатном растворителе влияет на кристаллизацию и предпочтительно составляет менее 0,5%. Соответственно, содержание воды предпочтительно контролируют во время перегонки этилацетатного раствора, например, с помощью кулометрического титрования (по Карлу Фишеру). Например, в разных вариантах осуществления, кулометрическое титрование (по Карлу Фишеру) выполняют не водным титрованием хлорной кислотой, при котором примерно 300 мг образца, точно взвешенного, растворяют примерно в 50 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 N хлорной кислотой, и конечную точку определяют потенциометрически. Перед расчетом анализа, вес образца корректируют с учетом содержания воды и остаточного содержания растворителя. Также предпочтительно отслеживают высыхание выделенного твердого вещества. В разных вариантах осуществления, реакция стадии 1 считается завершенной, когда количество 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в реакционной смеси меньше или равно 10 А% (где А% относится к площади % по данным ВЭЖХ) и/или когда количество 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в реакционной смеси меньше или равно 10% моль.

**Пример 15: Подробный обзор получения S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида формы А':** Стадия 1: К смеси 4-амино-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензойной кислоты в ацетоне при  $-10^{\circ}\text{C}$  и этилхлорформате, 4-метилморфолин добавляют с такой скоростью (экзотермической), чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже  $-5^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при  $-10^{\circ}\text{C}$ , и затем добавляют (S)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанамин. После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь концентрируют и разбавляют водой и этилацетатом. Слой этилацетата удаляют, а водный слой подщелачивают карбонатом калия. Затем добавляют этилацетат и водный слой удаляют. Органический слой дважды промывают водой и концентрируют. Смесь разбавляют этилацетатом и концентрируют до тех пор, пока содержание воды в

этилацетатном растворе не станет ниже 0,5%. В раствор засевают при 31°C 1% масс. S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида формы А' и перемешивают при температуре зародышеобразования в течение 2 часов. Смесь охлаждают до 20°C и перемешивают в течение 1 ч. Суспензию разбавляют метил-трет-бутиловым эфиром (MtBE) и перемешивают в течение 2 ч при 20°C. Суспензию фильтруют, и лепешку продукта промывают MtBE/этилацетатом. Влажную лепешку сушат в вакууме при 40°C±5°C до постоянной массы с получением S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида (неочищенного).

Стадия 2: Изопропанол добавляют к S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамиду (неочищенному) и смесь нагревают до 50°C до растворения. Полученный раствор затем пропускают через фильтр. Фильтрат концентрируют и охлаждают до 40°C. Добавляют н-гептан, и полученный раствор охлаждают до 28°C и засевают. Полученную суспензию охлаждают до 23°C и перемешивают в течение 1,5 ч при этой температуре. Добавляют еще н-гептан, и суспензию перемешивают при 22°C в течение 13 часов. Суспензию фильтруют, и лепешку продукта промывают изопропанолом/н-гептаном. Влажную лепешку сушат в вакууме при 40°C±5°C до постоянной массы с получением S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида формы А'.

Спектр ЯМР S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида формы А', полученного способами из примеров 14 и 15, проиллюстрирован на ФИГ. 17А, и ФИГ. 17В представляет числовую схему, используемую для назначений в таблице 50 на основе спектра ЯМР на ФИГ. 17А, где в таблице 50 использованы следующие обозначения: с: синглет, д: дублет, шс: широкий синглет, шд широкий дублет, ддд: дублет дублетов, т: триплет, кв: квадриплет; м: мультиплет, тт: триплет триплетов; дкв: дуплет квадриплетов.

ТАБЛИЦА 50

Назначение спектра <sup>1</sup>H ЯМР на ФИГ. 17А

Углерод (см. ФИГ. 17В)	Химический сдвиг	Подробности
1	1,21-1,25	т, J=7,43 Гц, 3 Н
2	3,05-3,11	кв, J=7,30 Гц, 2 Н
5	6,20	с, 1 Н
8	8,50	с, 1 Н
10a, b	3,22-3,26 3,64-3,70	ддд, J= 13,69, 4,89, 2,93 Гц, 1 Н ддд, J= 13,69, 7,04, 2,74 Гц, 1 Н
11	2,57-2,61	м, 1 Н
12a, b	1,57-1,64 1,83-1,88	м, 1 Н м, 1 Н
13	1,66-1,72	м, 2 Н

Углерод (см. ФИГ. 17В)	Химический сдвиг	Подробности
14a, b	2,12-2,16	м, 1 Н
	3,13-3,18	м, 1 Н
15a, b	2,19-2,23	м, 1 Н
	2,79-2,84	дкв, J=12,13, 7,43 Гц, 1 Н
16	1,07-1,11	т, J=7,24 Гц, 3 Н
17	3,91	с, 3 Н
18	5,51	шс, 2 Н
19	8,02-8,03	шд, J=5,1 Гц, 1 Н

$^{13}\text{C}$  ЯМР спектр S-4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамида формы А', полученного способами из примеров 14 и 15 показан на ФИГ. 18А и на ФИГ. 18В представлена числовая схема, используемая для назначений в таблице 51 на основе спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР, показанного на ФИГ. 18А.

ТАБЛИЦА 51

Назначение спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР на ФИГ. 18А

Химический сдвиг (ч./млн.)	Назначение (см. ФИГ. 18 В)
7,23	1
49,67	2
112,81	3
112,30	4
98,44	5
162,41	6
150,54	7
136,35	8
164,05	9
41,31	10
62,23	11
28,43	12
22,90	13
53,63	14
47,89	15
14,23	16
56,00	17

Настоящие изобретения также включают следующие аспекты и варианты осуществления.

В разных аспектах представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где при введении популяции субъектов фармацевтическая композиция приводит к максимальному удлинению интервала QT по сравнению с исходным уровнем в течение периода времени 12 часов после введения, которое, по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, (a) по меньшей мере, примерно на 75% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; (b) по меньшей мере, примерно на 65% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; (c) по меньшей мере, примерно на 60% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; (d) по меньшей мере, примерно на 55% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; или (e) по меньшей мере, примерно на 50% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением. В разных вариантах осуществления, максимальное удлинение интервала QT относительно исходного уровня представляет собой среднее по популяции максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, при этом, при введении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она эффективна для обеспечения у субъекта после введения занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$ , которая по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, составляет (a) по меньшей мере, 85% занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$  указанной композиции с немедленным высвобождением; (b) по меньшей мере, 90% дофаминовых рецепторов  $D_2$  указанной композиции с немедленным высвобождением; или (c) по меньшей мере, 95% дофаминовых рецепторов  $D_2$  указанной композиции с немедленным высвобождением.

В разных аспектах представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-

амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, причем, при введении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она эффективна для обеспечения у субъекта после введения: (1) занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$  между (a) примерно 20% и примерно 60% примерно через 27 часов после введения; или (b) примерно 20% и примерно 60% примерно через 27 часов после введения; и (2) занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$ , которая по существу аналогична той, которая достигается композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, причем, при введении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает, по сравнению с композицией немедленного высвобождения, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция,  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет (a) менее примерно 75% от  $C_{max}$  указанной композиции с немедленным высвобождением; (b) менее примерно 65% от  $C_{max}$  указанной композиции с немедленным высвобождением; (c) составляет менее примерно 60% от  $C_{max}$  указанной композиции с немедленным высвобождением; (d) менее примерно 55% от  $C_{max}$  указанной композиции с немедленным высвобождением; или (e) менее примерно 50% от  $C_{max}$  указанной композиции с немедленным высвобождением.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где указанная фармацевтическая композиция при введении популяции субъектов эффективна для минимизации разницы между  $C_{min}$  и  $C_{max}$  амисульприда по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и в фармацевтической композиции, при этом значение  $C_{min}$  составляет примерно 9 часов после введения.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов представлены

варианты осуществления, в которых композиция с немедленным высвобождением, имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, представляет собой композицию с немедленным высвобождением, описанную в Таблице 25 и имеющую такое же общее суточное количество амисульприда в качестве фармацевтической композиции.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где при введении в популяцию субъектов указанная фармацевтическая композиция приводит к максимальному удлинению интервала QT в течение 12 часов после введения (a) менее примерно 0,45 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (b) менее примерно 0,40 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (c) менее примерно 0,35 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (d) менее примерно 0,30 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (e) менее примерно 0,25 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (f) менее примерно 0,20 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (g) менее примерно 0,15 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (h) менее примерно 0,10 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (i) менее примерно 0,05 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; или (j) менее примерно 0,02 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда. В разных вариантах осуществления, максимальное удлинение интервала QT относительно исходного уровня представляет собой среднее по популяции максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой пероральной дозированной форме, где твердая пероральная дозированная форма содержит примерно 200 мг амисульприда в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, при этом при введении популяции субъектов, указанная фармацевтическая композиция приводит к максимальному удлинению интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня на (a) менее чем примерно на 10 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения; (b) менее примерно 9 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения; (c) менее примерно 8 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения; (d) менее примерно 7 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения; (e) менее примерно 6 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения; или (f) менее примерно 5 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения. В разных вариантах осуществления максимальное удлинение интервала QTcF

относительно исходного уровня представляет собой среднее по популяции максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой пероральной дозированной форме, где твердая пероральная дозированная форма содержит примерно 200 мг амисульприда в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где при введении популяции субъектов указанная фармацевтическая композиция эффективна для обеспечения при средней геометрической  $C_{max}$  удлинения интервала QTcF по сравнению с исходным уровнем, которое составляет (a) менее примерно 10 миллисекунд (мс); (b) менее примерно 9 миллисекунд (мс); (c) менее примерно 8 миллисекунд (мс); (d) менее примерно 7 миллисекунд (мс); (e) менее примерно 6 миллисекунд (мс); или (f) менее примерно 5 миллисекунд (мс). В разных вариантах осуществления, максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня представляет собой среднее по популяции максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где, при введении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает соотношение  $C_{max}/C_{min}$  амисульприда, где значение  $C_{min}$  определяется в пределах примерно через 9 часов после введения, то есть (a) менее примерно 2; (b) менее примерно 1,9; или (c) менее примерно 1,8. В разных вариантах осуществления: (a) значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  определяют в течение примерно 9 часов после введения; и/или (b) значение  $C_{min}$  составляет примерно 9 часов после введения.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где, при введении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов (i) площадь под кривой (AUC) концентрации в плазме крови в зависимости от времени для амисульприда от введения до  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) составляет менее примерно 19% площади под кривой от

введения до примерно 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); и (ii)  $T_{max}$  амисульприда составляет от примерно 4 часов до примерно 6 часов после введения.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где, при ведении твердой пероральной дозированной формы популяции субъектов, среднее время достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) амисульприда в популяции составляет примерно 4 часов и примерно через 6 часов после введения, и площадь под кривой (AUC) концентрации в плазме крови в зависимости от времени действия амисульприда от введения до  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) составляет (a) менее примерно 18% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); (b) менее примерно 17% от  $AUC_{0-48}$ ; (c) менее примерно 15% от  $AUC_{0-48}$ ; или (d) менее примерно 13% от  $AUC_{0-48}$ .

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где твердая пероральная дозированная форма при тестировании растворения с использованием двухстадийного теста растворения с имитацией желудочно-кишечного тракта *in vitro* (a) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% амисульприда через 6 часов; (b) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее 75% амисульприда через 6 часов; (c) высвобождает менее примерно 20% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 50% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через 6 часов; (d) высвобождает более примерно 30% и менее примерно 50% амисульприда через 6 часов; (e) высвобождает не более примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает от примерно 30% до примерно 75% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 12 часов; и/или (f) высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 6 часов.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты, в которых (a) двухстадийный тест на растворение с имитацией желудочно-

кишечного тракта включает на первой стадии 500 мл водной среды, имеющей pH примерно 2, и добавление через 1 час 400 мл такой водной буферной среды, чтобы pH второй стадии составлял 6,8; где температура на обеих стадиях двухстадийного испытания растворения с имитацией желудочно-кишечного тракта *in vitro* составляет примерно 37°C; и/или (b) где двухстадийный тест на растворение с имитацией желудочно-кишечного тракта, проводят в лопастном аппарате, по существу, в соответствии с описанным в одном из следующих пунктов: (a) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Japanese Pharmacopeia (JP) General test <6.10>.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой пероральной дозированной форме для уменьшения удлинения интервала QT, где твердая пероральная дозированная форма содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприд или его фармацевтически приемлемые соли, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, где указанная твердая пероральная дозированная форма составлена для пролонгированного высвобождения. В разных вариантах осуществления, твердая пероральная дозированная форма при тестировании растворения с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, описанного в таблице 5, в лопастном аппарате, описанном в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Dissolution, имеет профиль растворения, по существу такой же, как (a) профиль партии 3C на ФИГ. 1C; или (b) профиль партии 2C на ФИГ. 1C.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где твердая пероральная дозированная форма при тестировании растворения с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, описанного в Таблице 5, в лопастном аппарате, описанном в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Dissolution, имеет профиль растворения, по существу такой же, как (a) профиль партии 3C на ФИГ. 1C; (b) профиль партии 2C на ФИГ. 1C; (c) профиль партии 3Z, использованный в исследовании из примера 7A, части 1 или части 2 на ФИГ. 1D; (d) профиль партии 3Z, использованной в исследовании в состоянии сытости в примере 7A, часть 1 на ФИГ. 1D; (e) профиль партии 3Z, использованной в исследовании MAD/PET из примера 7B на ФИГ. 1D; (f) профиль партии 4Z на ФИГ. 1D; (g) профиль партии 5Z на ФИГ. 1D; (h) профиль партии 6Z на ФИГ. 1D; (i) профиль партии 7C на ФИГ. 1E за период времени от 0 до 6 часов; (j) профиль партии 8C на ФИГ. 1E за период времени от 0 до 6 часов; (k) профиль партии 7C на ФИГ. 1E за

период времени от 0 до 6 часов; (1) профиль партии 8С на ФИГ. 1Е за период времени от 0 до 6 часов.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и агент с пролонгированным высвобождением, где твердая пероральная дозированная форма при тестировании растворения с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, описанного в таблице 5, в лопастном аппарате, описанном в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Dissolution, имеет профиль растворения, по существу такой же, как профиль партии 3Z, использованный при исследовании одного или нескольких из (a) примера 7B; (b) примера 7А части 1; или (c) примера 7А, части 2 на ФИГ. 1D.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где, при ведении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает профиль концентрации в плазме, по существу такой же, как (a) профиль партии 4Z на ФИГ. 22B; или (b) профиль партии 4Z на ФИГ. 22F.

В разных аспектах и вариантах осуществления, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального приема включает амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, один или несколько наполнителей, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где, при ведении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает профиль концентрации в плазме, по существу такой же, как (a) профиль партии 3Z в ФИГ. 22C; (b) профиль партии 3Z в состоянии сытости на ФИГ. 22D; (c) профиль партии 3Z на ФИГ. 22H; (d) профиль партии 3Z в состоянии сытости на ФИГ. 22I; или (e) профиль партии 3Z на ФИГ. 22J.

В разных аспектах и вариантах осуществления, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального приема включает амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых

солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где, при ведении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает профиль концентрации в плазме, по существу такой же, как (a) профиль партии 5Z на ФИГ. 22G; или (b) профиль партии 6Z на ФИГ. 22K.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты осуществления, в которых энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет (a) от примерно 65:35 до примерно 88:12 по массе свободного основания; (b) от примерно 75:25 до примерно 88:12 по массе свободного основания; (c) от примерно 80:20 до примерно 88:12 по массе свободного основания; (d) от примерно 85:15 до примерно 90:10 по массе свободного основания; или (e) составляет примерно 85:15 по массе свободного основания.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты осуществления, в которых амисульприд присутствует в (a) количестве от примерно 85 мг до примерно 600 мг по массе свободного основания (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли; и количестве от примерно 15 мг до примерно 100 мг по массе свободного основания (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли; (b) количестве от примерно 170 мг до примерно 340 мг по массе свободного основания (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли; и количестве от примерно 30 мг до примерно 60 мг по массе свободного основания (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли; (c) примерно 85 мг по массе свободного основания (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли; и примерно 15 мг по массе свободного основания (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли; (d) примерно 170 мг по массе свободного основания (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли; и примерно 30 мг по массе свободного основания (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли; или (e) примерно 340 мг по массе свободного основания (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли; и примерно 60 мг по массе свободного основания (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты осуществления, в которых объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет (a) примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг или примерно 700 мг по массе свободного основания; (b) от примерно 50 мг до примерно 1000 мг по массе свободного основания; (c) от примерно 200 мг до примерно 600 мг по массе свободного основания; (d) от примерно 100 мг до примерно 500 мг по массе свободного основания; (e) от примерно 200 мг до примерно 400 мг по массе свободного основания; (f) от примерно 200 мг до примерно 700 мг по массе свободного основания; (g) примерно 100 мг по массе свободного основания; (h) примерно 160 мг по

массе свободного основания; (i) примерно 200 мг по массе свободного основания; (j) примерно 300 мг по массе свободного основания; (k) примерно 400 мг по массе свободного основания; (l) примерно 500 мг по массе свободного основания; (m) примерно 600 мг по массе свободного основания; или (n) примерно 700 мг по массе свободного основания.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты осуществления, в которых твердая пероральная дозированная форма содержит: гранульный компонент, смешанный с внегранульным компонентом, гранульный компонент, содержащий амисульприд и связующий агент; и внегранульный компонент, содержащий агент пролонгированного высвобождения. В разных вариантах осуществления, (a) внегранульный компонент дополнительно содержит наполнитель; (b) агент пролонгированного высвобождения содержит биополимер; и/или (c) биополимер содержит гипромеллозу. В разных вариантах осуществления, (a) агент пролонгированного высвобождения содержится в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы дозированной формы; (b) агент пролонгированного высвобождения содержит гипромеллозу в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы дозированной формы; (c) амисульприд содержится в количестве от примерно 30% до примерно 50% от общей массы дозированной формы. В разных вариантах осуществления, гранулы содержат (a) от примерно 60% до примерно 80% по массе амисульприда, от примерно 10% до примерно 30% по массе наполнителя и от примерно 1% до примерно 5% по массе связующего агента; (b) от примерно 70% до примерно 80% по массе амисульприда, от примерно 20% до примерно 25% по массе наполнителя и от примерно 1% до примерно 5% по массе связующего агента. В разных вариантах осуществления, гранульный компонент содержит: от примерно 73% до примерно 78% по массе амисульприда, от примерно 10% до примерно 12% по массе D-маннита, от примерно 10% до примерно 12% по массе прежелатинизированного крахмала и от примерно 1% до примерно 3% по массе поливинилового спирта в расчете на массу гранульного компонента.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, предусмотрены варианты осуществления, в которых твердая пероральная дозированная форма является таблеткой. В разных вариантах осуществления, таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит (a) от примерно 20% до примерно 70% от общей массы таблетки гранул агента пролонгированного высвобождения; (b) от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки агента пролонгированного высвобождения; (c) объединенное количество наполнителя как в гранулах, так и вне гранул от примерно 6% до примерно 60% от общей массы таблетки; (d) объединенное количество наполнителя как в гранулах, так и вне гранул от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки. В разных вариантах осуществления, таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит от примерно 1% до примерно 2% от общей массы таблетки смазывающего вещества, и в разных вариантах

осуществления, смазывающим веществом является стеарат магния. В разных вариантах осуществления, таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит (a) содержит от примерно 34% до примерно 39% от общей массы таблетки D-маннита и примерно 15% от общей массы таблетки гипромеллозы; (b) от примерно 24% до примерно 29% от общей массы таблетки D-маннита и примерно 25% от общей массы таблетки гипромеллозы; и/или (c) от примерно 4% до примерно 9% от общей массы таблетки D-маннита и примерно 45% от общей массы таблетки гипромеллозы.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых фармацевтическая композиция эффективна для обеспечения максимального удлинения интервала QT в течение периода времени 12 часов после введения на (a) менее примерно 0,45 миллисекунд (мс) на 10 мг амисульприда; (b) менее примерно 0,30 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (c) менее примерно 0,20 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (d) менее примерно 0,15 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (e) менее примерно 0,10 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; (f) менее примерно 0,05 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (g) менее примерно 0,02 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых фармацевтическая композиция эффективна для обеспечения максимального продления интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня (a) менее чем примерно на 10 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после приема; (b) менее примерно 9 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения; (c) менее примерно 8 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения; (d) менее примерно 7 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения; (e) менее примерно 6 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения; или (f) менее примерно 5 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после введения. В разных вариантах осуществления, максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня представляет среднее по популяции максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых фармацевтическая композиция эффективна для обеспечения при средней геометрической  $Stax$  удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня, которое составляет (a) менее примерно 10 миллисекунд (мс); (b) менее примерно 9 миллисекунд (мс); (c) менее примерно 8 миллисекунд (мс); (d) менее примерно 7 миллисекунд (мс); (e) меньше примерно 6 миллисекунд (мс); или (f) менее примерно 5 миллисекунд (мс).

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где

количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, один или несколько эксципиентов, содержащих агент пролонгированного высвобождения, где, при ведении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает соотношение  $C_{max}/C_{min}$  амисульприда, где значение  $C_{min}$  определяется в пределах примерно через 9 часов после введения, то есть (a) менее примерно 2; (b) менее примерно 1,9; или (c) менее примерно 1,8. В разных вариантах осуществления: (a) значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  определяют в течение примерно 9 часов после введения; и/или (b) значение  $C_{min}$  составляет примерно 9 часов после введения.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых фармацевтическая композиция эффективна для обеспечения после введения занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$  от (a) от примерно 20% до примерно 60%; или (b) от примерно 30% до примерно 50%.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых фармацевтическая композиция при введении популяции субъектов обеспечивает  $T_{max}$  между примерно 4 и примерно 6 часами после введения.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает величину удлинения QT, которая меньше, чем у сопоставимой композиции с немедленным высвобождением.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых композиция с модифицированным высвобождением при введении популяции субъектов обеспечивает сниженную частоту удлинения QT, которая меньше, чем у сопоставимой композиции с немедленным высвобождением.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты осуществления, в которых, при ведении твердой пероральной дозированной формы популяции субъектов, площадь под кривой (AUC) концентрации амисульприда в плазме крови в зависимости от времени от введения до  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ) составляет (a) менее примерно 18% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); (b) менее примерно 17%  $AUC_{0-48}$ ; (c) менее примерно 15%  $AUC_{0-48}$ ; или (d) менее примерно 13% от  $AUC_{0-48}$ .

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит примерно 170 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания; и примерно 30 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного

основания; и агент пролонгированного высвобождения, где, указанная фармацевтическая композиция при ведении популяции субъектов, после введения эффективно обеспечивает: (а) максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня менее примерно 8 миллисекунд (мс) в течение периода времени 12 часов после введения; (b) занятость дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub> от примерно 20% до примерно 60% примерно через 27 часов после введения; и (с) занятость дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub> примерно через 27 часов после введения, которая составляет, по меньшей мере, 85% занятости дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

В разных аспектах, представлены фармацевтические композиции в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и количество (S)-(-)-амисульприда составляет менее примерно 100 мг; и агент с пролонгированным высвобождением, где, при ведении указанной твердой пероральной дозированной формы популяции субъектов, она эффективно обеспечивает субъекту примерно через 27 часов после введения: (1) занятость дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub> от примерно 20% до примерно 60%; и; (2) занятость дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, которая составляет по меньшей мере 85% занятости дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых применяемая C<sub>max</sub> является (а) средним значением C<sub>max</sub>; (b) средней геометрической C<sub>max</sub>; или (с) средней C<sub>max</sub>. Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых применяемая C<sub>min</sub> является (а) средним значением C<sub>min</sub>; (b) средней геометрической C<sub>min</sub>; или (с) средней C<sub>min</sub>. Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, предусмотрены варианты осуществления, в которых применимое значение T<sub>max</sub> является (а) средним значением T<sub>max</sub>; (b) геометрическим средним T<sub>max</sub>; или (с) средним T<sub>max</sub>. Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых применимое максимальное удлинение интервала QT представляет собой (а) среднее максимальное удлинение интервала QT; (b) среднее геометрическое максимальное удлинение интервала QT; или (с) среднее максимальное удлинение интервала QT. Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты осуществления, в которых, когда это применимо, занятость рецептора D<sub>2</sub> представляет собой среднюю занятость рецептора D<sub>2</sub>.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты осуществления, в которых, когда это применимо, занятость рецепторов  $D_2$  измеряется с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), как описано в Таблице 38 и сопроводительном тексте.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты осуществления, в которых (R)-(+)-амисульпридом является кристаллический (R)-(+)-амисульприд кристаллической формы А; и (S)-(-)-амисульпридом является кристаллический (S)-(-)-амисульприд кристаллической формы А'; где форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики в единицах 2-тета при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $15,4 \pm 0,2^\circ$ ; и форма А' характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, в единицах 2-тета, при  $7,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $9,7 \pm 0,2^\circ$  и  $15,4 \pm 0,2^\circ$ .

В разных аспектах и вариантах осуществления, представлены способы лечения психиатрического расстройства у субъекта, включающие введение субъекту твердой пероральной дозированной формы в соответствии с любым из аспектов и вариантов осуществления фармацевтических композиций, указанных выше, и/или предоставление субъекту для лечения психиатрического расстройства лекарственного средства, содержащего фармацевтическую композицию, указанную выше. В разных вариантах осуществления психиатрическим расстройством, которое лечат, является (a) депрессивное расстройство; (b) биполярное расстройство; (c) биполярная депрессия; (d) клиническая депрессия (MDD); (e) клиническая депрессия со смешанными признаками (MDD-MF); (f) терапевтически резистентная депрессия (TRD); (g) шизофрения; (h) одно или несколько из шизофрении и отрицательных симптомов шизофрении; или (i) два или несколько из шизофрении, отрицательных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

В разных аспектах и вариантах осуществления, представлены способы лечения психиатрического расстройства у субъекта, включающие введение субъекту твердой пероральной дозированной формы в соответствии с любым из аспектов и вариантов осуществления фармацевтических композиций, указанных выше, и/или предоставление субъекту для лечения психиатрического расстройства лекарственного средства, содержащего фармацевтическую композицию, указанную выше, где психиатрическое расстройство выбрано из шизофрении, отрицательных симптомов шизофрении, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства и депрессии.

В разных аспектах и вариантах осуществления, представлены способы лечения биполярного расстройства, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердой пероральной дозированной формы в соответствии с любым из аспектов и вариантов осуществления фармацевтических композиций выше и/или предоставление субъекту для лечения психиатрического расстройства лекарственного средства, содержащего фармацевтическую композицию, указанную выше. В разных вариантах осуществления биполярным расстройством является биполярная

депрессия.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, предусмотрены варианты осуществления указанных выше способов, в которых твердая пероральная дозированная форма эффективна для предоставления субъекту после введения (а) уменьшения времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется уменьшением количества REM сна более чем на 10 минут; (b) уменьшения времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется уменьшением времени REM сна на величину от примерно 15 минут до примерно 45 минут; или (c) уменьшения времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется уменьшением времени REM сна на величину от примерно 15 минут до примерно 30 минут.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, предусмотрены варианты осуществления указанных выше способов, в которых твердая пероральная дозированная форма эффективна для предоставления субъекту после введения (а) уменьшения времени быстрого движения глаз (REM) сна, которое характеризуется латентным периодом до REM сна на величину, превышающую 20 минут; или (b) уменьшения времени в состоянии сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется латентным периодом до REM сна на величину, превышающую 30 минут.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, предусмотрены варианты осуществления указанных выше способов, в которых твердая пероральная дозированная форма эффективна для предоставления субъекту после введения (а) уменьшения времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется уменьшением общего времени REM сна по сравнению с общим временем сна более чем на 5%; или (b) уменьшения времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется уменьшением общего времени REM сна по сравнению с общим временем сна на величину более 6,5%.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых фармацевтическую композицию вводят один раз в сутки. В разных вариантах осуществления, введение включает введение один раз в сутки субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции в соответствии с любым из аспектов и вариантов осуществления, приведенных выше.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых, при первом введении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает: (1) Стах амисульприда в плазме крови по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и в фармацевтической композиции, которая составляет менее примерно 80% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; (2) AUC

амисульприда от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, которое составляет (а) менее примерно 70%  $AUC_{0-24}$  указанной композиции с немедленным высвобождением.

Следует понимать, что в каждом из вариантов осуществления и аспектов, приведенных выше, представлены варианты осуществления, в которых, при первом введении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает: (1)  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови в стабильном состоянии по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, которая составляет менее примерно 80% от  $C_{max}$  указанной композиции с немедленным высвобождением; и (2) стабильную  $AUC$  амисульприда от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, которая составляет менее примерно 80%.  $AUC_{0-24}$  указанной композиции с немедленным высвобождением. В разных вариантах осуществления  $C_{max}$  плазмы крови стабильном состоянии и  $AUC$  в стабильном состоянии достигаются после введения однократной суточной дозы фармацевтической композиции в течение одной недели.

Следует понимать, что в каждом из вышеперечисленных аспектов предусмотрены варианты осуществления, в которых твердая пероральная дозированная форма обеспечивает терапевтически эффективную концентрацию в плазме в течение 24 часов для лечения психиатрического расстройства при введении субъекту.

Настоящие изобретения также включают следующие аспекты и варианты осуществления. Следующие ниже аспекты и варианты осуществления перечислены с числовыми ссылками для удобства изложения и ссылки, такой числовой список и ссылки не предназначены для толкования в ограничивающем смысле.

Вариант осуществления 1, способ лечения биполярной депрессии, включающий введение субъекту от примерно 200 мг до примерно 400 мг в сутки амисульприда по массе свободного основания в виде твердой пероральной дозированной формы, где твердая пероральная дозированная форма содержит амисульприд в форме неравномерной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет примерно 85:15 по массе свободного основания, и агент пролонгированного высвобождения в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; где указанное введение обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции субъектов относительно исходного уровня, которое составляет менее 12 миллисекунд (мс).

Вариант осуществления 2, способ по варианту осуществления 1, где указанное введение осуществляется один раз в сутки.

Вариант осуществления 3, способ по варианту осуществления 1, в котором

указанной твердой пероральной дозированной формой является таблетка.

Вариант осуществления 4, способ по варианту осуществления 1, в котором среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня представляет среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени в 12 часов после указанного введения.

Вариант осуществления 5, способ по варианту осуществления 1, в котором среднее максимальное удлинение интервала QT для популяции относительно исходного уровня составляет менее 11 миллисекунд (мс).

Вариант осуществления 6, способ по варианту осуществления 1, в котором среднее максимальное удлинение интервала QT для популяции относительно исходного уровня составляет менее 10 миллисекунд (мс).

Вариант осуществления 7, способ по варианту осуществления 1, где указанное введение составляет примерно 200 мг амисульприда в сутки по массе свободного основания.

Вариант осуществления 8, способ по варианту осуществления 7, в котором среднее максимальное удлинение интервала QT для популяции относительно исходного уровня составляет менее 9 миллисекунд (мс).

Вариант осуществления 9, способ по варианту осуществления 1, в котором агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.

Вариант осуществления 10, способ по варианту осуществления 9, в котором агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.

Вариант осуществления 11, способ по варианту осуществления 1, в котором агент пролонгированного высвобождения присутствует в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

Вариант осуществления 12, способ по варианту 1, в котором агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 30% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

Вариант осуществления 13, способ по варианту осуществления 1, где указанное введение обеспечивает, примерно через 27 часов после указанного введения, среднюю занятость дофаминовыми рецепторами D<sub>2</sub> в популяции субъектов от примерно 20% до примерно 60%, где занятость рецепторов D<sub>2</sub> измеряется с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по существу, как описано в Таблице 38 и в сопроводительном тексте.

Вариант осуществления 14, способ по варианту осуществления 1, где указанное введение обеспечивает: (а) среднюю геометрическую C<sub>тах</sub> амисульприда в плазме крови в популяции, которая составляет менее примерно 80% от средней геометрической C<sub>тах</sub> в популяции, достигаемой композицией немедленного высвобождения, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и твердая пероральная дозированная

форма, и (b) среднюю геометрическую AUC от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) амисульприда по популяции, которая составляет менее чем примерно 80 средней геометрической  $AUC_{0-24}$  по популяции, которая достигается за счет композиции с немедленным высвобождением, содержащей такое же общее суточное количество амисульприда, что и твердая пероральная дозированная форма.

Вариант осуществления 15, способ по варианту осуществления 14, где указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 16, способ лечения биполярной депрессии, включающий: введение субъекту от примерно 200 мг до примерно 400 мг в сутки амисульприда по массе свободного основания в виде таблетки, где таблетка содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет 85:15 по массе свободного основания, и агент пролонгированного высвобождения в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки; где указанное введение обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции субъектов относительно исходного уровня, которое составляет менее примерно 0,4 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

Вариант осуществления 17, способ по варианту осуществления 16, где указанное введение осуществляется один раз в сутки.

Вариант осуществления 18, способ по варианту осуществления 16, в котором средним максимальным удлинением интервала QT в популяции относительно исходного уровня является среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени в 12 часов после указанного введения.

Вариант осуществления 19, способ по варианту осуществления 16, в котором среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня составляет менее примерно 0,35 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

Вариант осуществления 20, способ по варианту осуществления 16, в котором среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня составляет менее примерно 0,3 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

Вариант осуществления 21, способ по варианту осуществления 16, в котором агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.

Вариант осуществления 22, способ по варианту осуществления 21, в котором агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.

Вариант осуществления 23, способ по варианту осуществления 22, в котором агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы таблетки.

Вариант осуществления 24, способ по варианту осуществления 16, где указанное

введение обеспечивает, примерно через 27 часов после указанного введения, среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции субъекта от примерно 20% до примерно 60%, где занятость рецепторов  $D_2$  измеряется с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по существу, как описано в Таблице 38 и в сопроводительном тексте.

Вариант осуществления 25, способ по варианту осуществления 16, в котором указанное введение обеспечивает соотношение  $C_{max}/C_{min}$  амисульприда в популяции, которое составляет менее примерно 2, где значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  определяют в пределах 9 часов после введения.

Вариант осуществления 26, способ по варианту осуществления 16, в котором указанное введение обеспечивает: а. геометрическую среднюю  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 80% от средней геометрической  $C_{max}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, и б. среднюю геометрическую AUC популяции от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) амисульприда, которая составляет менее примерно 80% от геометрической средней  $AUC_{0-24}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 27, способ по варианту осуществления 26, где указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 28, способ лечения биполярной депрессии, включающий:

введение субъекту от примерно 200 мг до примерно 400 мг амисульприда в сутки по массе свободного основания в виде твердой пероральной дозированной формы, содержащей амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет 85:15 по массе свободного основания, и агент пролонгированного высвобождения в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; где указанное введение обеспечивает: среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции субъекта относительно исходного уровня, которое составляет менее 12 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после указанного введения, и, примерно через 27 часов после указанного введения, среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции субъектов от примерно 20% до примерно 60%.

Вариант осуществления 29, способ по варианту осуществления 28, где указанное введение осуществляется один раз в сутки.

Вариант осуществления 30, способ по варианту осуществления 28, в котором указанной твердой пероральной дозированной формой является таблетку.

Вариант осуществления 31, способ по варианту осуществления 28, в котором

занятость рецепторов  $D_2$  измеряется с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по существу, как описано в Таблице 38 и сопроводительном тексте.

Вариант осуществления 32, способ по варианту осуществления 28, в котором агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.

Вариант осуществления 33, способ по варианту осуществления 32, в котором агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.

Вариант осуществления 34, способ по варианту осуществления 28, в котором агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

Вариант осуществления 35, способ по варианту осуществления 28, в котором указанное введение обеспечивает соотношение  $C_{max}/C_{min}$  амисульприда в популяции, которое составляет менее примерно 2, где значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  определяют в пределах 9 часов после введения.

Вариант осуществления 36, способ по варианту осуществления 28, в котором указанное введение обеспечивает: а. геометрическую среднюю  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 80% от средней геометрической  $C_{max}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, и б. среднюю геометрическую AUC популяции от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) амисульприда, которая составляет менее примерно 80% от геометрической средней  $AUC_{0-24}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 37, способ по варианту осуществления 36, где указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 38, фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где, при введении популяции субъектов, указанная фармацевтическая композиция обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени 12 часов после введения: (а) менее примерно 0,45 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (б) менее примерно 0,40 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (с) менее примерно 0,35 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (д) менее примерно 0,30 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (е) менее примерно 0,25 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (ф) менее примерно 0,20 миллисекунды (мс) на 10 мг

амисульприда; или (g) менее примерно 0,15 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (h) менее примерно 0,10 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (i) менее примерно 0,05 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда или (j) менее примерно 0,02 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

Вариант осуществления 39, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 38, где средним максимальным удлинением интервала QT в популяции относительно исходного уровня является среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня.

Вариант осуществления 40, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 38, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (c) примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (e) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (г) или примерно 600 мг свободного основания.

Вариант осуществления 41, фармацевтическая композиция в твердой пероральной дозированной форме, твердая пероральная дозированная форма, содержащая 200 мг амисульприда в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где, при введении популяции субъектов, обеспечивается среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени 12 часов после введения: (a) менее чем примерно 10 миллисекунд (мс); или (b) менее примерно 9 миллисекунд (мс); или (c) менее примерно 8 миллисекунд (мс); или (d) менее примерно 7 миллисекунд (мс); или (e) менее примерно 6 миллисекунд (мс); или (f) менее примерно 5 миллисекунд (мс).

Вариант осуществления 42, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 41, где средним максимальным удлинением интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня является среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня при средней геометрической C<sub>max</sub>.

Вариант осуществления 43, фармацевтическая композиция в твердой пероральной дозированной форме, твердая пероральная дозированная форма, содержащая амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где, при введении популяции субъектов, фармацевтическая композиция обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени 12 часов после введения, по сравнению с композицией немедленного высвобождения, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, которое: (a) по меньшей мере, примерно на 75% меньше, чем у указанной композиции с немедленным

высвобождением; или (b) по меньшей мере, примерно на 65% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; или (c) по меньшей мере, примерно на 60% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; или (d) по меньшей мере, примерно на 55% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; или (e) по меньшей мере, примерно на 50% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением.

Вариант осуществления 44, фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 43, где среднее максимальным удлинением интервала QT по популяции относительно исходного уровня является среднее по популяции максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня.

Вариант осуществления 45, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 43, где указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 46, фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 43, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (c) примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (e) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (г) или примерно 600 мг свободного основания.

Вариант осуществления 47, фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где, при ведении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, обеспечивается, примерно через 27 часов после введения, средняя по популяции занятость дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, которая составляет: (a) по меньшей мере, 85% занятости дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, достигнутой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция; или (b) по меньшей мере, 90% занятости дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, достигнутой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция; или (c) по меньшей мере, 95% занятости дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, достигнутой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 48, фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 47, где указанной композицией с немедленным

высвобождением является композицию с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 49, фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 47, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (c) примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (e) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (г) или примерно 600 мг свободного основания.

Вариант осуществления 50, фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где указанная фармацевтическая композиция, при введении популяции субъектов, эффективна для минимизации разницы между  $C_{min}$  и  $C_{max}$  амисульприда по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, где значение  $C_{min}$  определяется в пределах примерно 9 часов после введения.

Вариант осуществления 51, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 50, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (c) примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (e) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (g) или примерно 600 мг свободного основания.

Вариант осуществления 52, фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов, где, при введении указанной композиции популяции субъектов, она обеспечивает соотношение амисульприда  $C_{max}/C_{min}$ , где значение  $C_{min}$  определяется в пределах примерно 9 часов после введения, и составляет: (a) менее примерно 2; или (b) менее примерно 1,9; или (c) менее примерно 1,8.

Вариант осуществления 53, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 52, где значениями  $C_{max}$  и  $C_{min}$  являются средние геометрические значения для популяции, и значения определяют в пределах примерно 9 часов после введения.

Вариант осуществления 54, фармацевтическая композиция по варианту

осуществления 52, где твердая пероральная доза при введении в общем количестве амисульприда 200 мг обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  плазмы крови в популяции (a) менее примерно 350 нг/мл; (b) менее примерно 300 нг/мл; или (c) менее примерно 250 нг/мл.

Вариант осуществления 55, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 52, где твердая пероральная доза при введении в общем количестве амисульприда 400 мг обеспечивает среднее геометрическое значение  $C_{max}$  плазмы крови в популяции, составляющее (a) менее примерно 500 нг/мл; (b) менее примерно 475 нг/мл; или (c) менее примерно 450 нг/мл.

Вариант осуществления 56, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 52, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (c) примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (e) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (г) или примерно 600 мг свободного основания.

Вариант осуществления 57, фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и агент пролонгированного высвобождения,

где твердая пероральная дозированная форма при испытании растворения с использованием двухстадийного теста на растворение с имитацией желудочно-кишечного тракта *in vitro*: (a) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% амисульприда через 6 часов; или (b) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее 75% амисульприда через 6 часов; или (c) высвобождает менее примерно 20% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 50% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через 6 часов; или (d) высвобождает менее примерно 20% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 50% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 50% амисульприда через 6 часов; или (e) высвобождает не более примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает от примерно 30% до примерно 75% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 12 часов; или (f) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% амисульприда через 6 часов, и высвобождает

более примерно 75% амисульприда примерно через 10 часов; или (g) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% амисульприда через 6 часов, и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 8 часов; или (h) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через 6 часов и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 10 часов; или (i) высвобождает менее примерно 20% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% амисульприда через 6 часов и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 10 часов; или (j) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 50% амисульприда через 6 часов и высвобождает более 75% амисульприда примерно через 10 часов.

Вариант осуществления 58, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 57, где двухстадийный тест на растворение с имитацией желудочно-кишечного тракта включает на первой стадии 500 мл водной среды, имеющей рН примерно 2, и добавление через 1 час 400 мл водной буферной среды, так что рН второй стадии составляет 6,8; где температура на обеих стадиях двухстадийного испытания растворения с имитацией желудочно-кишечного тракта *in vitro* составляет примерно 37°C.

Вариант осуществления 59, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 57, где двухстадийный тест на растворение с имитацией желудочно-кишечного тракта проводят в лопастном аппарате, по существу, в соответствии с описанным в одном из следующих вариантов: (a) United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Dissolution, и (b) Japanese Pharmacopeia (JP) General test <6.10>.

Вариант осуществления 60, фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и агент пролонгированного высвобождения,

где твердая пероральная дозированная форма при испытании растворения с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, описанного в Таблице 5, в лопастном аппарате, описанном в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Dissolution имеет профиль растворения, по существу такой же, как: (a) профиль партии 3C на ФИГ. 1C; или (b) профиль партии 2C на ФИГ. 1C; или (c) профиль партии 3Z, использованный в

исследовании примера 7А, части 1 или части 2 на ФИГ. 1D; или (d) профиль партии 3Z, использованный в исследовании состояния сытости в примере 7А, часть 1 на ФИГ. 1D; или (e) профиль партии 3Z, использованный в исследовании MAD/PET примера 7В на ФИГ. 1D; или (f) профиль партии 4Z на ФИГ. 1D; или (g) профиль партии 5Z на ФИГ. 1D; или (h) профиль партии 6Z на ФИГ. 1D; или (i) профиль партии 7С на ФИГ. 1Е за период времени от 0 до 6 часов; или (j) профиль партии 8С на ФИГ. 1Е за период времени от 0 до 6 часов; или (k) профиль партии 3Z, использованный в исследовании примера 7В, примера 7А, часть 1, или (l) профиль партии 3Z, использованный в исследовании примера 7А, часть 2 на ФИГ. 1D.

Вариант осуществления 61, фармацевтическая композиция в твердой пероральной дозированной форме, твердая пероральная дозированная форма, содержащая амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и агент пролонгированного высвобождения,

где, при ведении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает профиль концентрации в плазме, по существу, такой же, как: (a) профиль партии 4Z на ФИГ. 22В; или (b) профиль партии 3Z на ФИГ. 22С; или (c) профиль партии 3Z в состоянии сытости на ФИГ. 22D; (d) профиль партии 4Z на ФИГ. 22F; или (e) профиль партии 3Z на ФИГ. 22H; или (f) профиль партии 3Z в состоянии сытости на ФИГ. 22I; или (g) профиль партии 3Z на ФИГ. 22J; или (h) профиль партии 5Z на ФИГ. 22G; или (i) профиль партии 6Z на ФИГ. 22K.

Вариант осуществления 62, фармацевтическая композиция в твердой пероральной дозированной форме, твердая пероральная дозированная форма содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и агент пролонгированного высвобождения,

где, при введении указанной твердой пероральной дозированной формы популяции субъектов, она обеспечивает: (i) среднее геометрическое  $T_{max}$  амисульприда в популяции, составляющее от примерно 4 часов до примерно 6 часов после введения; и (ii) AUC до  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ), которая меньше примерно: (a) 19% площади под кривой от введения до примерно 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (b) 18% средней площади популяции под кривой от введения до примерно 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (c) 17% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (d) 16% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (e) 15% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (f) 14% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (g) 13% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (h) 12% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ).

Вариант осуществления 63, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 40, 41, 46, 47, 51 и 56, в которой энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду, или фармацевтически их приемлемых солей

составляет примерно 85:15 по массе свободного основания.

Вариант осуществления 64, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 63, в которой один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей содержат агент пролонгированного высвобождения.

Вариант осуществления 65, фармацевтическая композиция по варианту 64, в которой агент пролонгированного высвобождения присутствует в количестве: (a) от примерно 10% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (b) от примерно 30% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (c) от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (d) от примерно 20% до примерно 30% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

Вариант осуществления 66, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 65, где твердой пероральной дозированной формой является таблетка.

Вариант осуществления 67, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 66, в которой агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.

Вариант осуществления 68, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 67, в которой агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.

Вариант осуществления 69, фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 66, в которой агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

Вариант осуществления 70, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 63, где твердая пероральная дозированная форма содержит от общей массы твердой пероральной дозированной формы: от примерно 35% до примерно 45% указанного амисульприда, от примерно 20% до примерно 40% фармацевтически приемлемого наполнителя, и от примерно 20% до примерно 35% агента пролонгированного высвобождения.

Вариант осуществления 71, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 63, где при введении указанной фармацевтической композиции пациенту обеспечивает: (a) среднюю геометрическую  $C_{max}$  в плазме крови амисульприда, которая составляет менее примерно 80% от средней геометрической  $C_{max}$  популяции, достигаемой с помощью композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, и (b) среднюю геометрическую AUC популяции от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) амисульприда, которая составляет менее примерно 80% геометрической средней  $AUC_{0-24}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 72, фармацевтическая композиция по варианту

осуществления 71, где указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

Вариант осуществления 73, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 63, где, при введении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает, примерно через 27 часов после указанного введения, (a) среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции от примерно 20% до примерно 60%, или (b) среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции от примерно 30% до примерно 50%; где занятость рецепторов  $D_2$  измеряется с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по существу, как описано в таблице 38 и сопроводительном тексте.

Вариант осуществления 74, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 73, где количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемых солей составляет менее примерно 100 мг по массе свободного основания.

Вариант осуществления 75, способ лечения психиатрического расстройства, включающий введение твердой пероральной дозированной формы по варианту осуществления 63.

Вариант осуществления 76, способ по варианту осуществления 75, где твердая пероральная дозированная форма вводится один раз в сутки в общем суточном количестве от примерно 200 мг до примерно 400 мг в сутки указанного амисульприда по массе свободного основания.

Вариант осуществления 77, способ по варианту осуществления 76, в котором психиатрическим расстройством является: (a) депрессивное расстройство; или (b) биполярное расстройство; или (c) биполярная депрессия; или (d) клиническая депрессия (MDD); или (e) клиническая депрессия со смешанными признаками (MDD-MF); или (f) терапевтически резистентная депрессия (TRD); или (g) шизофрения; или (h) негативные симптомы шизофрении.

Вариант осуществления 78, способ по варианту осуществления 76, где психиатрическим расстройством является биполярное расстройство; биполярная депрессия; или оба.

Вариант осуществления 79, способ лечения биполярной депрессии, включающий введение твердой пероральной дозированной формы из варианта осуществления 63 один раз в сутки в общем суточном количестве от примерно 200 мг до примерно 400 мг в сутки указанного амисульприда по массе свободного основания.

Вариант осуществления 80, способ лечения биполярной депрессии, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по варианту осуществления 63.

Вариант осуществления 81, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 57, 60, 61 и 62, где энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-

(-)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей составляет примерно 85:15 по массе свободного основания.

Вариант осуществления 82, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 81, в которой агент пролонгированного высвобождения присутствует в количестве: (а) от примерно 10% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (b) от примерно 30% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (с) от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (d) от примерно 20% до примерно 30% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

Вариант осуществления 83, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 82, где твердой пероральной дозированной формой является таблетка.

Вариант осуществления 84, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 83, в которой агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.

Вариант осуществления 85, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 83, в которой агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.

Вариант осуществления 86, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 83, в которой агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

Вариант осуществления 87, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 83, где твердая пероральная дозированная форма содержит один или несколько из (а) наполнителя; (б) связующего агента; и (с) смазывающего агента.

Вариант осуществления 88, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 87, в которой смазывающее вещество содержит стеарат магния.

Вариант осуществления 89, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 87, где наполнитель содержит D-маннит, и где твердая пероральная дозированная форма содержит от примерно 0,5% до примерно 2% от общей массы таблетки связующего агента, содержащего поливиниловый спирт.

Вариант осуществления 90, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 81, где твердая пероральная дозированная форма включает от общей массы твердой пероральной дозированной формы: от примерно 35% до примерно 45% указанного амисульприда, от примерно 20% до примерно 40% фармацевтически приемлемого наполнителя, и от примерно 20% до примерно 35% агента пролонгированного высвобождения.

Вариант осуществления 91, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 38, 41, 43, 47, 50, 52, 57, 60, 61 и 62, где энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет от примерно: (а) от 65:35 до примерно 88:12 по массе свободного основания; или (b) от 75:25 до примерно 88:12 по массе

свободного основания; или (с) от 80:20 до примерно 88:12 по массе свободного основания; или (d) от 85:15 до примерно 90:10 по массе свободного основания.

Вариант осуществления 92, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 38, 43, 47, 50, 52, 57, 60 и 62, где комбинированное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) от примерно 50 мг до примерно 600 мг по массе свободного основания; или (b) от примерно 200 мг до примерно 600 мг по массе свободного основания; или (с) от примерно 100 мг до примерно 500 мг по массе свободного основания; или (d) от примерно 100 мг до примерно 400 мг по массе свободного основания; или (е) от примерно 200 мг до примерно 400 мг по массе свободного основания.

Вариант осуществления 93, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 92, содержащая: примерно 170 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания; и примерно 30 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания.

Вариант осуществления 94, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 92, содержащая: примерно 85 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания; и примерно 15 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания.

Вариант осуществления 95, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 47, 50, 52, 57, 60, 61 и 62, где, при введении популяции субъектов, она обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени 12 часов после введения: (a) менее примерно 0,45 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (b) менее примерно 0,40 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (с) менее примерно 0,35 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (d) менее примерно 0,30 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (е) менее примерно 0,25 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (f) менее примерно 0,20 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (g) менее примерно 0,15 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (h) менее примерно 0,10 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (i) менее примерно 0,05 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда или (j) менее примерно 0,02 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

Вариант осуществления 96, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 38, 41, 43, 47, 50, 52, 57, 60 и 61, где, при введении популяции субъектов, она обеспечивает, по сравнению с композицией немедленного высвобождения, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, Стах в плазме крови амисульприда, которая составляет: (a) менее примерно 80% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; (b) менее примерно 75% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; или (с) менее примерно 65% от

Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; или (d) составляет менее примерно 60% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; или (e) менее примерно 55% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; или (f) менее примерно 50% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением.

Вариант осуществления 97, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 40, 41, 46, 47, 50, 56, 57, 60, 61 и 62, где, при введении популяции субъектов, она обеспечивает снижение времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется: (a) уменьшением REM сна более чем на 10 минут; или (b) уменьшением REM сна на величину от примерно 15 минут до примерно 45 минут; или (c) уменьшением REM сна на величину от примерно 15 минут до примерно 30 минут.

Вариант осуществления 98, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 40, 41, 46, 47, 50, 56, 57, 60, 61 и 62, в которой, при введении популяции субъектов, она обеспечивает уменьшение времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется: (a) латентным периодом до REM сна величиной, превышающей 20 минут; или (b) латентным периодом до REM сна величиной более 30 минут.

Вариант осуществления 99, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 40, 41, 46, 47, 50, 56, 57, 60, 61 и 62, в которой, при введении популяции субъектов, она обеспечивает уменьшение времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется: (a) уменьшением общего времени REM сна по сравнению с общим временем сна на величину более 5%; или (b) уменьшением общего времени REM сна по сравнению с общим временем сна на величину более 6,5%.

Вариант осуществления 100, фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 40, 41, 46, 47, 50, 56, 57, 60 и 61, где фармацевтическая композиция при введении популяции субъектов обеспечивает среднее геометрическое  $T_{max}$  в популяции между примерно 4 часами и примерно 6 часами после введения.

Вариант осуществления 101, фармацевтическая композиция в форме таблетки, содержащая,

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемых солей, где энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет от примерно 80:20 до примерно 88:12 по массе свободного основания, и объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет от примерно 100 мг до примерно 500 мг по массе свободного основания; и агент пролонгированного высвобождения в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки.

Вариант осуществления 102, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 101, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет примерно 200 мг по массе свободного основания, и энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-

амисульприду составляет 85:15 по массе свободного основания.

Вариант осуществления 103, фармацевтическая композиция по варианту 102, где таблетка содержит: от примерно 35% до примерно 45% от общей массы таблетки амисульприда, от примерно 20% до примерно 40% от общей массы таблетки фармацевтически приемлемого наполнителя, и от примерно 20% до примерно 30% от общей массы таблетки агента пролонгированного высвобождения.

Вариант осуществления 104, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 103, в которой агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.

Вариант осуществления 105, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 104, где гидроксипропилметилцеллюлоза имеет средний размер частиц, который в 5-15 раз больше, чем средний размер частиц амисульприда.

Вариант осуществления 106, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 104, в которой наполнитель содержит D-маннит, и где таблетка содержит от примерно 0,5% до примерно 2% от общей массы таблетки связующего агента, содержащего поливиниловый спирт.

Вариант осуществления 107, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 101, в которой таблетка содержит: гранульный компонент, смешанный с внегранульным компонентом,

гранульный компонент, содержащий амисульприд и связующий агент; и внегранульный компонент, содержащий агент пролонгированного высвобождения.

Вариант осуществления 108, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 107, в которой гранульный компонент содержит один или несколько из (a) наполнителя; и (b) связующего агента.

Вариант осуществления 109, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 108, где гранулы содержат: (a) от примерно 60% до примерно 80% по массе амисульприда, от примерно 10% до примерно 30% по массе наполнителя и от примерно 1% до примерно 5% по весу связующего агента; или (b) от примерно 70% до примерно 80% по массе амисульприда, от примерно 20% до примерно 25% по массе наполнителя и от примерно 1% до примерно 5% по массе связующего агента.

Вариант осуществления 110, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 108, в которой гранульный компонент содержит: от примерно 73% до примерно 78% по массе амисульприда, от примерно 10% до примерно 12% по массе D-маннита, от примерно 10% до примерно 12% по массе прежелатинизированного крахмала и от примерно 1% до примерно 3% по массе поливинилового спирта; исходя из веса гранульного компонента.

Вариант осуществления 111, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 107, в которой экстрагранульный компонент включает один или несколько из (a) наполнителя; (b) связующего агента; и (c) смазывающего агента.

Вариант осуществления 112, фармацевтическая композиция по варианту

осуществления 107, где таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит: (а) от примерно 20% до примерно 70% от общей массы таблетки гранул агента пролонгированного высвобождения; или (b) от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки агента пролонгированного высвобождения.

Вариант осуществления 113, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 107, где таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит: (а) объединенное количество наполнителя как в гранулах, так и вне гранул от примерно 6% до примерно 60% от общей массы таблетки; или (b) объединенное количество наполнителя как в гранулах, так и вне гранул от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки.

Вариант осуществления 114, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 107, в которой таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит от примерно 1% до примерно 2% от общей массы таблетки смазывающего агента.

Вариант осуществления 115, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 115, в которой смазывающим агентом является стеарат магния.

Вариант осуществления 116, фармацевтическая композиция по варианту осуществления 107, где таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит: (а) от примерно 34% до примерно 39% от общей массы таблетки D-маннита и примерно 15% от общей массы таблетки гидроксипропилметилцеллюлозы; или (b) от примерно 24% до примерно 29% от общей массы таблетки D-маннита и примерно 25% от общей массы таблетки гидроксипропилметилцеллюлозы; или (с) от примерно 4% до примерно 9% от общей массы таблетки D-маннита и примерно 45% от общей массы таблетки гидроксипропилметилцеллюлозы.

Хотя изобретение было описано со ссылкой на конкретный вариант осуществления, это описание не предназначено для толкования в ограничительном смысле. Из описанного таким образом изобретения очевидно, что оно может быть изменено многими способами. Такие изменения не следует рассматривать как отход от сущности и объема настоящего изобретения, и все такие модификации, альтернативы и эквиваленты, которые будут очевидны специалисту в данной области техники, предназначены для включения в объем следующей формулы изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения биполярной депрессии, включающий:  
введение субъекту от примерно 200 мг до примерно 400 мг в сутки амисульприда по массе свободного основания в виде твердой пероральной дозированной формы,  
где твердая пероральная дозированная форма содержит  
амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет примерно 85:15 по массе свободного основания, и  
агент пролонгированного высвобождения в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы,  
где указанное введение обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции субъектов относительно исходного уровня, которое составляет менее 12 миллисекунд (мс).
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное введение осуществляется один раз в сутки.
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанной твердой пероральной дозированной формой является таблетка.
4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что среднее максимальным удлинением интервала QT в популяции относительно исходного уровня является среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени в 12 часов после указанного введения.
5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня составляет менее 11 миллисекунд (мс).
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня составляет менее 10 миллисекунд (мс).
7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное введение составляет примерно 200 мг амисульприда в сутки по массе свободного основания.
8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня составляет менее 9 миллисекунд (мс).
9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.
10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.
11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что агент пролонгированного высвобождения присутствует в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 30% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

13. Способ по п.1, в котором указанное введение обеспечивает, примерно через 27 часов после указанного введения, среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции субъекта от примерно 20% до примерно 60%, где занятость рецепторов  $D_2$  измеряют с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) по существу так, как описано в Таблице 38 и в сопроводительном тексте.

14 Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное введение обеспечивает:

а. среднюю геометрическую  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови в популяции, которая составляет менее примерно 80% от средней геометрической  $C_{max}$  в популяции, которая достигается композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и твердая пероральная дозированная форма, и

б. среднюю геометрическую AUC от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) амисульприда по популяции, которая составляет менее чем примерно 80% средней геометрической  $AUC_{0-24}$  по популяции, которая достигается композицией с немедленным высвобождением, содержащей такое же общее суточное количество амисульприда, что и твердая пероральная дозированная форма.

15 Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

16. Способ лечения биполярной депрессии, включающий:

введение субъекту от примерно 200 мг до примерно 400 мг в сутки амисульприда по массе свободного основания в виде таблетки,

где таблетка содержит амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет 85:15 по массе свободного основания, и

агент пролонгированного высвобождения в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки;

где указанное введение обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции субъектов относительно исходного уровня, которое составляет менее примерно 0,4 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное введение осуществляется один раз в сутки.

18. Способ по п. 16, отличающийся тем, что средним максимальным удлинением интервала QT в популяции относительно исходного уровня является среднее максимальное удлинение интервала QT<sub>CF</sub> в популяции относительно исходного уровня в

течение периода времени в 12 часов после указанного введения.

19. Способ по п. 16, отличающийся тем, что среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня составляет менее примерно 0,35 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

20. Способ по п. 16, отличающийся тем, что среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня составляет менее примерно 0,3 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

21. Способ по п. 16, отличающийся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы таблетки.

24. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное введение обеспечивает, примерно через 27 часов после указанного введения, среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции субъекта от примерно 20% до примерно 60%, где занятость рецепторов  $D_2$  измеряется с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по существу, как описано в Таблице 38 и в сопроводительном тексте.

25. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное введение обеспечивает соотношение  $C_{max}/C_{min}$  амисульприда в популяции, которое составляет менее примерно 2, где значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  определяют в пределах 9 часов после введения.

26. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное введение обеспечивает:

а. среднюю геометрическую  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 80% от средней геометрической  $C_{max}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, и

б. среднюю геометрическую AUC популяции от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) амисульприда, которая составляет менее примерно 80% от геометрической средней  $AUC_{0-24}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда что и фармацевтическая композиция.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

28. Способ лечения биполярной депрессии, включающий:

введение субъекту от примерно 200 мг до примерно 400 мг амисульприда в сутки по массе свободного основания в виде твердой пероральной дозированной формы, где твердая пероральная дозированная форма содержит

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет 85:15 по массе свободного основания, и агент пролонгированного высвобождения в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы;

где указанное введение обеспечивает:

среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции субъектов относительно исходного уровня, которое составляет менее 12 миллисекунд (мс) в течение 12 часов после указанного введения, и

примерно через 27 часов после указанного введения, среднюю занятость дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub> в популяции субъектов от примерно 20% до примерно 60%.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанное введение осуществляется один раз в сутки.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанной твердой пероральной дозированной формой является таблетка.

31. Способ по п. 28, отличающийся тем, что занятость рецепторов D<sub>2</sub> измеряется с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по существу, как описано в Таблице 38 и сопроводительном тексте.

32. Способ по п. 28, отличающийся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.

34. Способ по п. 28, отличающийся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

35. Способ по п. 28, в котором указанное введение обеспечивает соотношение  $C_{max}/C_{min}$  амисульприда в популяции, которое составляет менее примерно 2, где значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  определяют в пределах 9 часов после введения.

36. Способ по п. 28, в котором указанное введение обеспечивает:

а. геометрическую среднюю  $C_{max}$  амисульприда в плазме крови, которая составляет менее примерно 80% от средней геометрической  $C_{max}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, и

б. среднюю геометрическую AUC популяции от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) амисульприда, которая составляет менее примерно 80% от геометрической средней  $AUC_{0-24}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по

существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

38. Фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, отличающаяся тем, что твердая дозированная форма для перорального введения содержит

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов,

где, при введении популяции субъектов, указанная фармацевтическая композиция обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени 12 часов после введения: (a) менее примерно 0,45 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (b) менее примерно 0,40 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (c) менее примерно 0,35 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (d) менее примерно 0,30 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (e) менее примерно 0,25 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (f) менее примерно 0,20 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (g) менее примерно 0,15 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (h) менее примерно 0,10 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или (i) менее примерно 0,05 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда или (j) менее примерно 0,02 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, отличающаяся тем, что средним максимальным удлинением интервала QT в популяции относительно исходного уровня является среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня.

40. Фармацевтическая композиция по п. 38, отличающаяся тем, что объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (c) примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (e) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (g) или примерно 600 мг свободного основания.

41. Фармацевтическая композиция в твердой пероральной дозированной форме, твердая пероральная дозированная форма, содержащая

200 мг амисульприда в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов,

где, при введении популяции субъектов, обеспечивается среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени 12 часов после введения: (a) менее чем примерно 10 миллисекунд (мс); или (b) менее примерно 9 миллисекунд (мс); или (c) менее примерно 8 миллисекунд (мс);

или (d) менее примерно 7 миллисекунд (мс); или (e) менее примерно 6 миллисекунд (мс); или (f) менее примерно 5 миллисекунд (мс).

42. Фармацевтическая композиция по п. 41, отличающаяся тем, что средним максимальным удлинением интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня является среднее максимальное удлинение интервала QTcF в популяции относительно исходного уровня при средней геометрической  $S_{тах}$ .

43. Фармацевтическая композиция в твердой пероральной дозированной форме, твердая пероральная дозированная форма, содержащая

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов,

где, при введении популяции субъектов, фармацевтическая композиция обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени 12 часов после введения, по сравнению с композицией немедленного высвобождения, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, которое: (a) по меньшей мере, примерно на 75% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; или (b) по меньшей мере, примерно на 65% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; или (c) по меньшей мере, примерно на 60% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; или (d) по меньшей мере, примерно на 55% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением; или (e) по меньшей мере, примерно на 50% меньше, чем у указанной композиции с немедленным высвобождением.

44. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 43, отличающаяся тем, что среднее максимальным удлинением интервала QT по популяции относительно исходного уровня является среднее по популяции максимальное удлинение интервала QTcF относительно исходного уровня.

45. Фармацевтическая композиция по п. 43, отличающаяся тем, что указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

46. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 43, отличающаяся тем, что объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (c) примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (e) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (г) или примерно 600 мг свободного основания.

47. Фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, твердая дозированная форма для перорального введения

содержит

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов,

где, при ведении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, обеспечивается, примерно через 27 часов после введения, средняя по популяции занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$ , которая составляет: (а) по меньшей мере, 85% занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$ , достигнутой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция; или (b) по меньшей мере, 90% занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$ , достигнутой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция; или (с) по меньшей мере, 95% занятости дофаминовых рецепторов  $D_2$ , достигнутой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

48. Фармацевтическая композиция по п. 47, отличающаяся тем, что указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

49. Фармацевтическая композиция по п. 47, отличающаяся тем, что объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (а) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (с) примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (е) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (г) или примерно 600 мг свободного основания.

50. Фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, где твердая дозированная форма для перорального введения содержит

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов,

где указанная фармацевтическая композиция, при введении популяции субъектов, эффективна для минимизации разницы между  $C_{min}$  и  $C_{max}$  амисульприда по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, где значение  $C_{min}$  определяется в пределах примерно 9 часов после введения.

51. Фармацевтическая композиция по п. 50, отличающаяся тем, что объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (а) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (с)

примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (e) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (g) или примерно 600 мг свободного основания.

52. Фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, твердая дозированная форма для перорального введения содержит

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда, и

один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов,

где, при введении указанной композиции популяции субъектов, она обеспечивает соотношение амисульприда  $C_{max}/C_{min}$ , где значение  $C_{min}$  определяется в пределах примерно 9 часов после введения, и составляет: (a) менее примерно 2; или (b) менее примерно 1,9; или (c) менее примерно 1,8.

53. Фармацевтическая композиция по п. 52, отличающаяся тем, что значениями  $C_{max}$  и  $C_{min}$  являются средние геометрические значения для популяции, и значения определяют в пределах примерно 9 часов после введения.

54. Фармацевтическая композиция по п. 52, отличающаяся тем, что твердая пероральная доза при введении в общем количестве амисульприда 200 мг обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  плазмы крови в популяции (a) менее примерно 350 нг/мл; (b) менее примерно 300 нг/мл; или (c) менее примерно 250 нг/мл.

55. Фармацевтическая композиция по п. 52, отличающаяся тем, что твердая пероральная доза при введении в общем количестве амисульприда 400 мг обеспечивает среднее геометрическое значение  $C_{max}$  плазмы крови в популяции, составляющее (a) менее примерно 500 нг/мл; (b) менее примерно 475 нг/мл; или (c) менее примерно 450 нг/мл.

56. Фармацевтическая композиция по п. 52, отличающаяся тем, что объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) примерно 100 мг; или (b) примерно 160 мг; или (c) примерно 200 мг; или (d) примерно 300 мг; или (e) примерно 400 мг; или (f) примерно 500 мг; или (g) или примерно 600 мг свободного основания.

57. Фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, твердая дозированная форма для перорального введения содержит

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, где количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и

агент пролонгированного высвобождения,

где твердая пероральная дозированная форма при испытании растворения с использованием двухстадийного теста на растворение с имитацией желудочно-кишечного тракта *in vitro*:

(a) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% амисульприда через 6 часов; или

(b) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее 75% амисульприда через 6 часов; или

(c) высвобождает менее примерно 20% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 50% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через 6 часов; или

(d) высвобождает менее примерно 20% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 50% амисульприда через 3 часа и высвобождает более примерно 30% и менее примерно 50% амисульприда через 6 часов; или

(e) высвобождает не более примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает от примерно 30% до примерно 75% амисульприда примерно через 3 часа и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 12 часов; или

(f) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% амисульприда через 6 часов, и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 10 часов; или

(g) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% амисульприда через 6 часов, и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 8 часов; или

(h) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 75% амисульприда через 6 часов и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 10 часов; или

(i) высвобождает менее примерно 20% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 100% амисульприда через 6 часов и высвобождает более примерно 75% амисульприда примерно через 10 часов; или

(j) высвобождает менее примерно 30% амисульприда через 1 час, высвобождает более примерно 20% и менее примерно 60% амисульприда через 3 часа, высвобождает более примерно 30% и менее примерно 50% амисульприда через 6 часов и высвобождает более 75% амисульприда примерно через 10 часов.

58. Фармацевтическая композиция по п. 57, отличающаяся тем, что двухстадийный тест на растворение с имитацией желудочно-кишечного тракта включает на первой стадии 500 мл водной среды, имеющей рН примерно 2, и добавление через 1 час 400 мл водной буферной среды, так что рН второй стадии составляет 6,8; где температура на обеих стадиях двухстадийного испытания растворения с имитацией желудочно-кишечного

тракта *in vitro* составляет примерно 37°C.

59. Фармацевтическая композиция по п. 57, отличающаяся тем, что двухстадийный тест на растворение с имитацией желудочно-кишечного тракта проводят в лопадном аппарате, по существу, в соответствии с описанным в одном из следующих вариантов: (a) United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Dissolution, и (b) Japanese Pharmacopeia (JP) General test <6.10>.

60. Фармацевтическая композиция в твердой дозированной форме для перорального применения, твердая дозированная форма для перорального введения содержит

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и

агент пролонгированного высвобождения,

где твердая пероральная дозированная форма при испытании растворения с использованием двухстадийного теста растворения *in vitro*, описанного в Таблице 5, в лопадном аппарате, описанном в United States Pharmacopeia Convention (USP) Apparatus 2 из Chapter 711 Dissolution; USP41-NF36 General Chapter <711> Dissolution имеет профиль растворения, по существу такой же, как: (a) профиль партии 3C на ФИГ. 1C; или (b) профиль партии 2C на ФИГ. 1C; или (c) профиль партии 3Z, использованный в исследовании примера 7A, части 1 или части 2 на ФИГ. 1D; или (d) профиль партии 3Z, использованный в исследовании состояния сытости в примере 7A, часть 1 на ФИГ. 1D; или (e) профиль партии 3Z, использованный в исследовании MAD/PET примера 7B на ФИГ. 1D; или (f) профиль партии 4Z на ФИГ. 1D; или (g) профиль партии 5Z на ФИГ. 1D; или (h) профиль партии 6Z на ФИГ. 1D; или (i) профиль партии 7C на ФИГ. 1E за период времени от 0 до 6 часов; или (j) профиль партии 8C на ФИГ. 1E за период времени от 0 до 6 часов; или (k) профиль партии 3Z, использованный в исследовании примера 7B, примера 7A, часть 1, или (l) профиль партии 3Z, использованный в исследовании примера 7A, часть 2 на ФИГ. 1D.

61. Фармацевтическая композиция в твердой пероральной дозированной форме, твердая пероральная дозированная форма, содержащая

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и

агент пролонгированного высвобождения,

где, при ведении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает профиль концентрации в плазме, по существу, такой же, как: (a) профиль партии 4Z на ФИГ. 22B; или (b) профиль партии 3Z на ФИГ. 22C; или (c) профиль партии 3Z в состоянии сытости на ФИГ. 22D; (d) профиль партии 4Z на ФИГ. 22F; или (e) профиль партии 3Z на ФИГ. 22H; или (f) профиль партии 3Z в состоянии

сытости на ФИГ. 22I; или (g) профиль партии 3Z на ФИГ. 22J; или (h) профиль партии 5Z на ФИГ. 22G; или (i) профиль партии 6Z на ФИГ. 22K.

62. Фармацевтическая композиция в твердой пероральной дозированной форме, твердая пероральная дозированная форма содержит

амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей, в которых количество (R)-(+)-амисульприда больше, чем количество (S)-(-)-амисульприда; и

агент пролонгированного высвобождения,

где, при введении указанной твердой пероральной дозированной формы популяции субъектов, она обеспечивает:

(i) среднее геометрическое  $T_{max}$  амисульприда в популяции, составляющее от примерно 4 часов до примерно 6 часов после введения; и

(ii) AUC до  $T_{max}$  ( $AUC_{0-T_{max}}$ ), которая меньше примерно: (a) 19% площади под кривой от введения до примерно 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (b) 18% средней площади популяции под кривой от введения до примерно 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (c) 17% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (d) 16% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (e) 15% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (f) 14% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (g) 13% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ); или (h) 12% площади под кривой от введения до 48 часов ( $AUC_{0-48}$ ).

63. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 40, 41, 46, 47, 51 и 56, отличающаяся тем, что энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду, или фармацевтически их приемлемых солей составляет примерно 85:15 по массе свободного основания.

64. Фармацевтическая композиция по п. 63, отличающаяся тем, что один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей содержат агент пролонгированного высвобождения.

65. Фармацевтическая композиция по п. 64, отличающаяся тем, что агент пролонгированного высвобождения присутствует в количестве: (a) от примерно 10% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (b) от примерно 30% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (c) от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (d) от примерно 20% до примерно 30% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

66. Фармацевтическая композиция по п. 65, отличающаяся тем, что твердой пероральной дозированной формой является таблетка.

67. Фармацевтическая композиция по п. 66, отличающаяся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.

68. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.

69. Фармацевтическая композиция по п. 66, отличающаяся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

70. Фармацевтическая композиция по п. 63, отличающаяся тем, что твердая пероральная дозированная форма содержит от общей массы твердой пероральной дозированной формы:

от примерно 35% до примерно 45% указанного амисульприда,

от примерно 20% до примерно 40% фармацевтически приемлемого наполнителя, и

от примерно 20% до примерно 35% агента пролонгированного высвобождения.

71. Фармацевтическая композиция по п. 63, отличающаяся тем, что при введении указанной фармацевтической композиции пациенту обеспечивает:

а. среднюю геометрическую  $C_{max}$  в плазме крови амисульприда, которая составляет менее примерно 80% от средней геометрической  $C_{max}$  популяции, достигаемой с помощью композиции с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, и

б. среднюю геометрическую  $AUC$  популяции от 0 до 24 часов после введения ( $AUC_{0-24}$ ) амисульприда, которая составляет менее примерно 80% геометрической средней  $AUC_{0-24}$  популяции, достигаемой композицией с немедленным высвобождением, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

72. Фармацевтическая композиция по п. 71, отличающаяся тем, что указанной композицией с немедленным высвобождением является композиция с немедленным высвобождением, по существу, описанная в Таблице 25, и имеющая такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция.

73. Фармацевтическая композиция по п. 63, отличающаяся тем, что, при введении указанной фармацевтической композиции популяции субъектов, она обеспечивает, примерно через 27 часов после указанного введения:

(а) среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции от примерно 20% до примерно 60%, или

(б) среднюю занятость дофаминовых рецепторов  $D_2$  в популяции от примерно 30% до примерно 50%;

где занятость рецепторов  $D_2$  измеряется с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по существу, как описано в таблице 38 и сопроводительном тексте.

74. Фармацевтическая композиция по п. 73, отличающаяся тем, что количество (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемых солей составляет менее примерно 100 мг по массе свободного основания.

75. Способ лечения психиатрического расстройства, включающий введение твердой пероральной дозированной формы по п. 63.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что твердую пероральную дозированную форму вводят один раз в сутки в общем суточном количестве от примерно 200 мг до примерно 400 мг в сутки указанного амисульприда по массе свободного основания.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что психиатрическим расстройством является: (а) депрессивное расстройство; или (b) биполярное расстройство; или (c) биполярная депрессия; или (d) клиническая депрессия (MDD); или (e) клиническая депрессия со смешанными признаками (MDD-MF); или (f) терапевтически резистентная депрессия (TRD); или (g) шизофрения; или (h) негативные симптомы шизофрении.

78. Способ по п. 76, отличающийся тем, что психиатрическим расстройством является биполярное расстройство; биполярная депрессия; или оба.

79. Способ лечения биполярной депрессии, включающий введение твердой пероральной дозированной формы из варианта осуществления 63 один раз в сутки в общем суточном количестве от примерно 200 мг до примерно 400 мг в сутки указанного амисульприда по массе свободного основания.

80. Способ лечения биполярной депрессии, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 63.

81. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 57, 60, 61 и 62, отличающаяся тем, что энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду или их фармацевтически приемлемых солей составляет примерно 85:15 по массе свободного основания.

82. Фармацевтическая композиция по п. 81, отличающаяся тем, что агент пролонгированного высвобождения присутствует в количестве: (а) от примерно 10% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (b) от примерно 30% до примерно 50% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (c) от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы; или (d) от примерно 20% до примерно 30% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

83. Фармацевтическая композиция по п. 82, отличающаяся тем, что твердой пероральной дозированной формой является таблетка.

84. Фармацевтическая композиция по п. 83, отличающаяся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит агент, образующий матрицу.

85. Фармацевтическая композиция по п. 83, отличающаяся тем, что агент, образующий матрицу, содержит один или несколько простых эфиров целлюлозы.

86. Фармацевтическая композиция по п. 83, отличающаяся тем, что агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от примерно 20% до примерно 40% от общей массы твердой пероральной дозированной формы.

87. Фармацевтическая композиция по п. 83, отличающаяся тем, что твердая пероральная дозированная форма содержит один или несколько из (а) наполнителя; (б) связующего агента; и (с) смазывающего агента.

88. Фармацевтическая композиция по п. 87, отличающаяся тем, что смазывающее вещество содержит стеарат магния.

89. Фармацевтическая композиция по п. 87, отличающаяся тем, что наполнитель содержит D-маннит, и где твердая пероральная дозированная форма содержит от примерно 0,5% до примерно 2% от общей массы таблетки связующего агента, содержащего поливиниловый спирт.

90. Фармацевтическая композиция по п. 81, отличающаяся тем, что твердая пероральная дозированная форма включает от общей массы твердой пероральной дозированной формы:

от примерно 35% до примерно 45% указанного амисульприда,

от примерно 20% до примерно 40% фармацевтически приемлемого наполнителя, и

от примерно 20% до примерно 35% агента пролонгированного высвобождения.

91. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38, 41, 43, 47, 50, 52, 57, 60, 61 и 62, отличающаяся тем, что энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет от примерно: (a) от 65:35 до примерно 88:12 по массе свободного основания; или (b) от 75:25 до примерно 88:12 по массе свободного основания; или (c) от 80:20 до примерно 88:12 по массе свободного основания; или (d) от 85:15 до примерно 90:10 по массе свободного основания.

92. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38, 43, 47, 50, 52, 57, 60 и 62, отличающаяся тем, что комбинированное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда, или их фармацевтически приемлемых солей составляет: (a) от примерно 50 мг до примерно 600 мг по массе свободного основания; или (b) от примерно 200 мг до примерно 600 мг по массе свободного основания; или (c) от примерно 100 мг до примерно 500 мг по массе свободного основания; или (d) от примерно 100 мг до примерно 400 мг по массе свободного основания; или (e) от примерно 200 мг до примерно 400 мг по массе свободного основания.

93. Фармацевтическая композиция по п. 92, содержащая:

примерно 170 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания; и

примерно 30 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания.

94. Фармацевтическая композиция по п. 92, содержащая:

примерно 85 мг (R)-(+)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания; и

примерно 15 мг (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемой соли по массе свободного основания.

95. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 47, 50, 52, 57, 60, 61 и 62, отличающаяся тем, что, при введении популяции субъектов, она обеспечивает среднее максимальное удлинение интервала QT в популяции относительно исходного уровня в течение периода времени 12 часов после введения:

- (a) менее примерно 0,45 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или
- (b) менее примерно 0,40 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или
- (c) менее примерно 0,35 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или
- (d) менее примерно 0,30 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или
- (e) менее примерно 0,25 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или
- (f) менее примерно 0,20 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или
- (g) менее примерно 0,15 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или
- (h) менее примерно 0,10 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или
- (i) менее примерно 0,05 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда; или
- (j) менее примерно 0,02 миллисекунды (мс) на 10 мг амисульприда.

96. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38, 41, 43, 47, 50, 52, 57, 60 и 61, отличающаяся тем, что, при введении популяции субъектов, она обеспечивает, по сравнению с композицией немедленного высвобождения, имеющей такое же общее суточное количество амисульприда, что и фармацевтическая композиция, Стах в плазме крови амисульприда, которая составляет: (a) менее примерно 80% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; (b) менее примерно 75% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; или (c) менее примерно 65% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; или (d) составляет менее примерно 60% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; или (e) менее примерно 55% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением; или (f) менее примерно 50% от Стах указанной композиции с немедленным высвобождением.

97. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 40, 41, 46, 47, 50, 56, 57, 60, 61 и 62, отличающаяся тем, что, при введении популяции субъектов, она обеспечивает снижение времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется: (a) уменьшением REM сна более чем на 10 минут; или (b) уменьшением REM сна на величину от примерно 15 минут до примерно 45 минут; или (c) уменьшением REM сна на величину от примерно 15 минут до примерно 30 минут.

98. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 40, 41, 46, 47, 50, 56, 57, 60, 61 и 62, отличающаяся тем, что, при введении популяции субъектов, она обеспечивает уменьшение времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется: (a) латентным периодом до REM сна величиной, превышающей 20 минут; или (b) латентным периодом до REM сна величиной более 30 минут.

99. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 40, 41, 46, 47, 50, 56, 57, 60, 61 и 62, отличающаяся тем, что, при введении популяции субъектов, она обеспечивает уменьшение времени сна с быстрым движением глаз (REM), которое характеризуется: (a) уменьшением общего времени REM сна по сравнению с общим временем сна на величину более 5%; или (b) уменьшением общего времени REM сна по сравнению с общим временем сна на величину более 6,5%.

100. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 40, 41, 46, 47, 50, 56, 57, 60 и

61, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция при введении популяции субъектов обеспечивает среднее геометрическое  $T_{max}$  в популяции между примерно 4 часами и примерно 6 часами после введения.

101. Фармацевтическая композиция в форме таблетки, содержащая, амисульприд в форме неравной смеси (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или его фармацевтически приемлемых солей, где

энантиомерное соотношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет от примерно 80:20 до примерно 88:12 по массе свободного основания, и

объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет от примерно 100 мг до примерно 500 мг по массе свободного основания; и

агент пролонгированного высвобождения в количестве от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки.

102. Фармацевтическая композиция по п. 101, где объединенное количество (R)-(+)-амисульприда и (S)-(-)-амисульприда или их фармацевтически приемлемых солей составляет примерно 200 мг по массе свободного основания, и энантиомерное отношение (R)-(+)-амисульприда к (S)-(-)-амисульприду составляет 85:15 по массе свободного основания.

103. Фармацевтическая композиция по варианту 102, где таблетка содержит: от примерно 35% до примерно 45% от общей массы таблетки амисульприда, от примерно 20% до примерно 40% от общей массы таблетки фармацевтически приемлемого наполнителя, и

от примерно 20% до примерно 30% от общей массы таблетки агента пролонгированного высвобождения.

104. Фармацевтическая композиция по п. 103, в которой агент пролонгированного высвобождения содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.

105. Фармацевтическая композиция по п. 104, где гидроксипропилметилцеллюлоза имеет средний размер частиц, который в 5-15 раз больше, чем средний размер частиц амисульприда.

106. Фармацевтическая композиция по п. 104, в которой наполнитель содержит D-маннит, и где таблетка содержит от примерно 0,5% до примерно 2% от общей массы таблетки связующего агента, содержащего поливиниловый спирт.

107. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой таблетка содержит: гранульный компонент, смешанный с внегранульным компонентом,

гранульный компонент, содержащий

амисульприд и связующий агент; и

внегранульный компонент, содержащий

агент пролонгированного высвобождения.

108. Фармацевтическая композиция по п. 107, отличающаяся тем, что гранульный компонент содержит один или несколько из (a) наполнителя; и (b) связующего агента.

109. Фармацевтическая композиция по п. 108, где гранулы содержат: (а) от примерно 60% до примерно 80% по массе амисульприда, от примерно 10% до примерно 30% по массе наполнителя и от примерно 1% до примерно 5% по весу связующего агента; или (б) от примерно 70% до примерно 80% по массе амисульприда, от примерно 20% до примерно 25% по массе наполнителя и от примерно 1% до примерно 5% по массе связующего агента.

110. Фармацевтическая композиция по п. 108, в которой гранульный компонент содержит:

от примерно 73% до примерно 78% по массе амисульприда,

от примерно 10% до примерно 12% по массе D-маннита,

от примерно 10% до примерно 12% по массе прежелатинизированного крахмала, и

от примерно 1% до примерно 3% по массе поливинилового спирта;

исходя из веса гранульного компонента.

111. Фармацевтическая композиция по п. 107, отличающаяся тем, что экстрагранульный компонент включает один или несколько из (а) наполнителя; (б) связующего агента; и (с) смазывающего агента.

112. Фармацевтическая композиция по п. 107, где таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит: (а) от примерно 20% до примерно 70% от общей массы таблетки гранул агента пролонгированного высвобождения; или (б) от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки агента пролонгированного высвобождения.

113. Фармацевтическая композиция по п. 107, где таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит: (а) объединенное количество наполнителя как в гранулах, так и вне гранул от примерно 6% до примерно 60% от общей массы таблетки; или (б) объединенное количество наполнителя как в гранулах, так и вне гранул от примерно 10% до примерно 50% от общей массы таблетки.

114. Фармацевтическая композиция по п. 107, отличающаяся тем, что таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит от примерно 1% до примерно 2% от общей массы таблетки смазывающего агента.

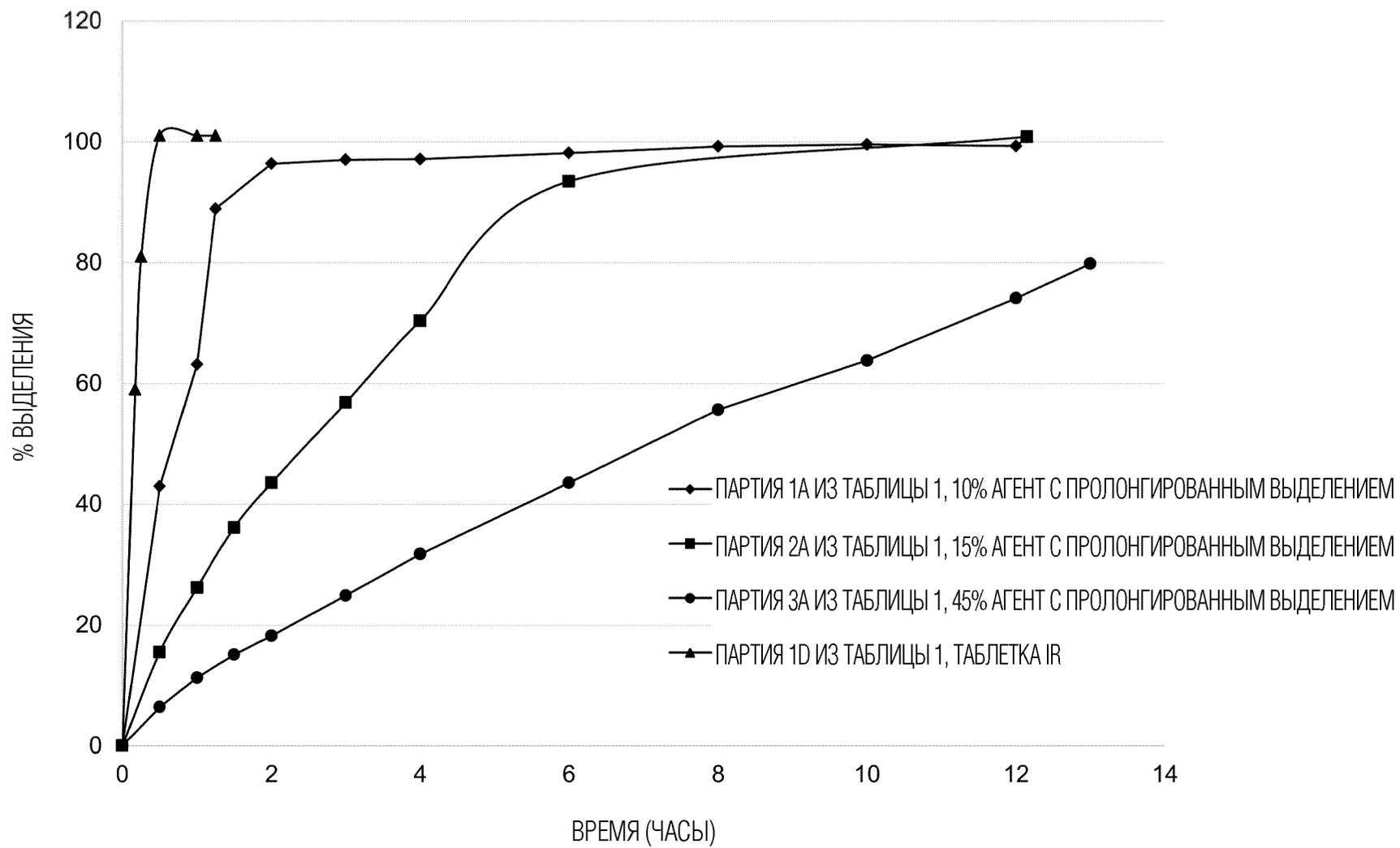
115. Фармацевтическая композиция по п. 114, в которой смазывающим агентом является стеарат магния.

116. Фармацевтическая композиция по п. 107, где таблетка (гранулы плюс экстрагранульный компонент) содержит:

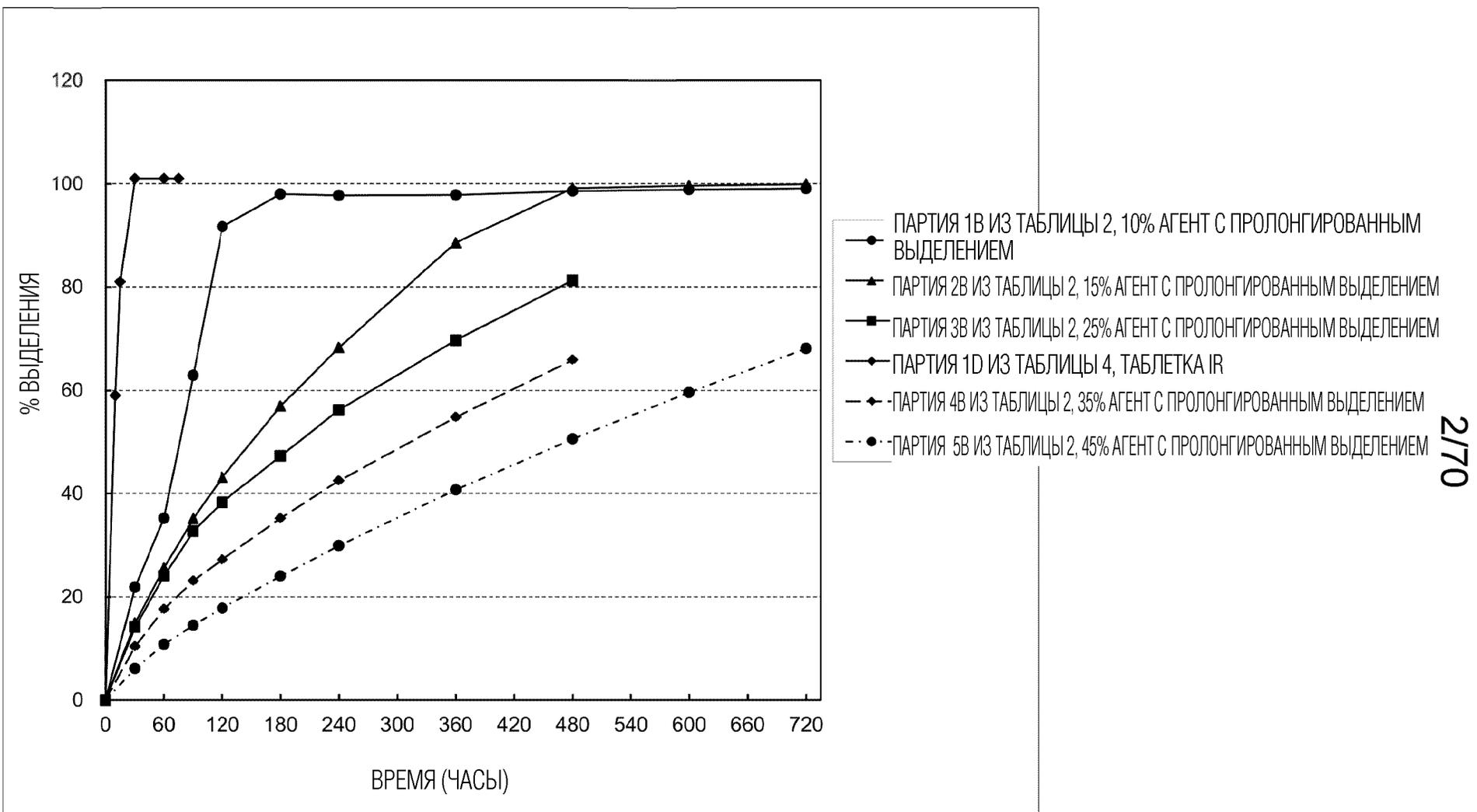
(а) от примерно 34% до примерно 39% от общей массы таблетки D-маннита и примерно 15% от общей массы таблетки гидроксипропилметилцеллюлозы; или

(б) от примерно 24% до примерно 29% от общей массы таблетки D-маннита и примерно 25% от общей массы таблетки гидроксипропилметилцеллюлозы; или

(с) от примерно 4% до примерно 9% от общей массы таблетки D-маннита и примерно 45% от общей массы таблетки гидроксипропилметилцеллюлозы.

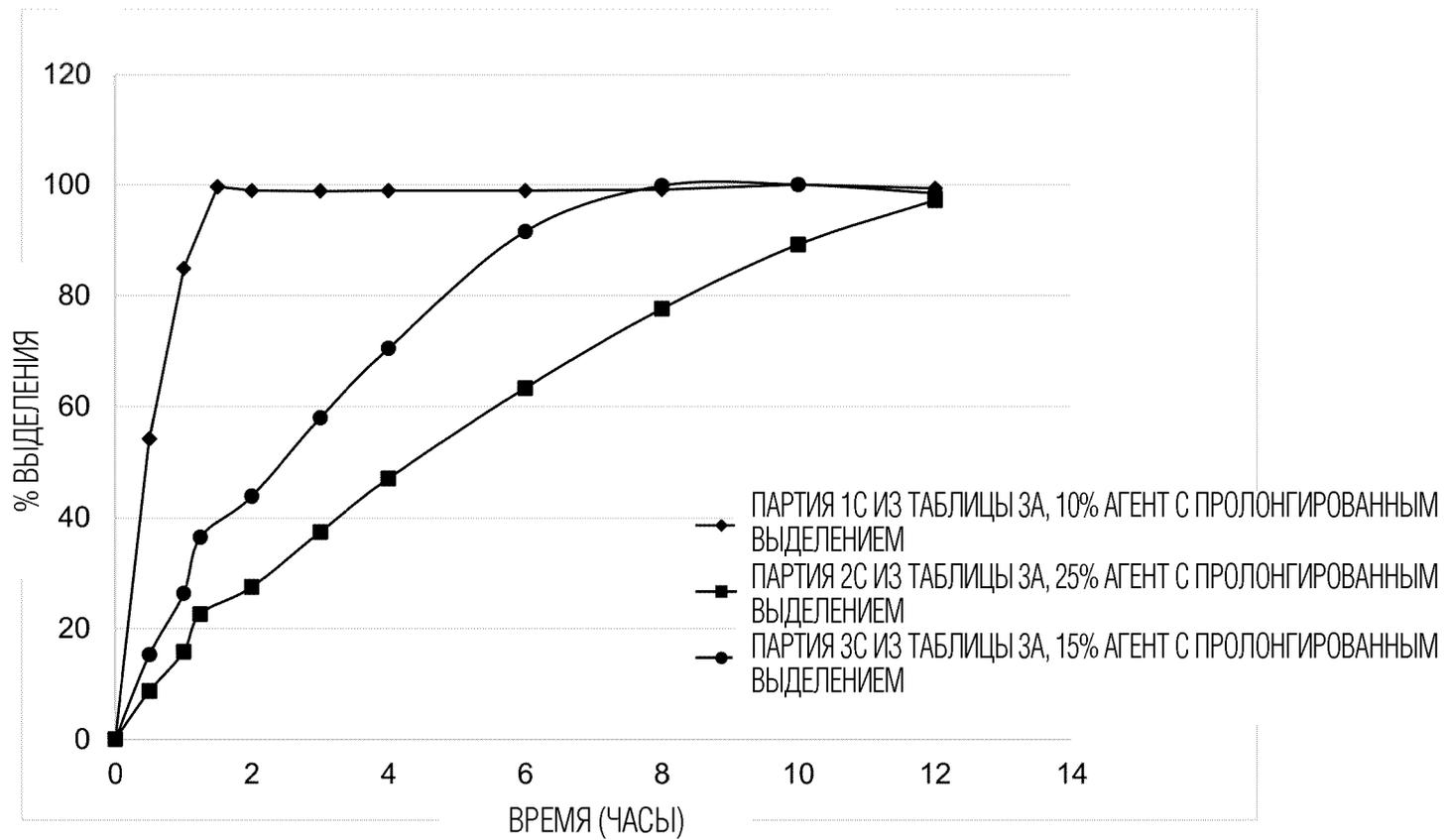


ФИГ. 1А

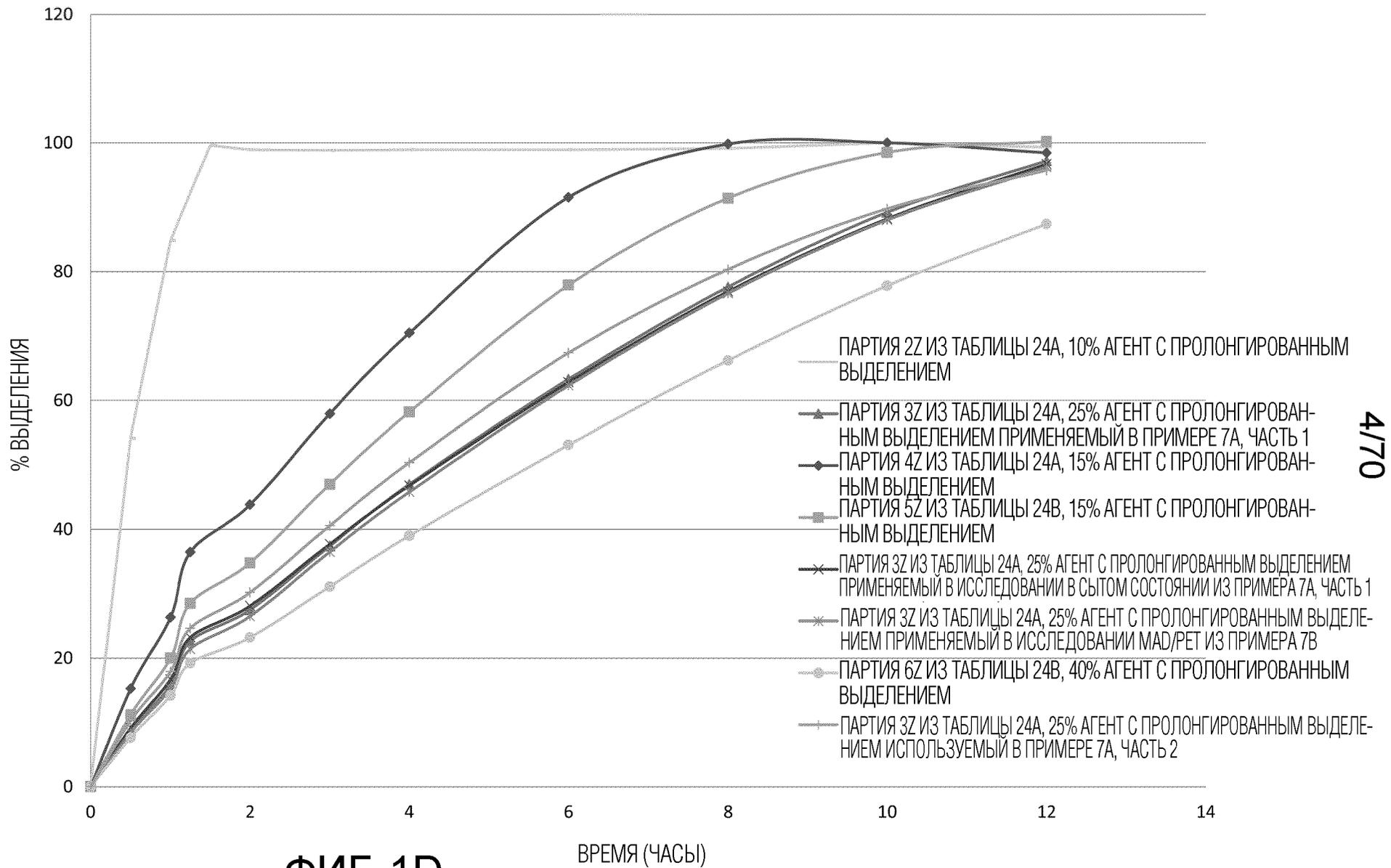


2170

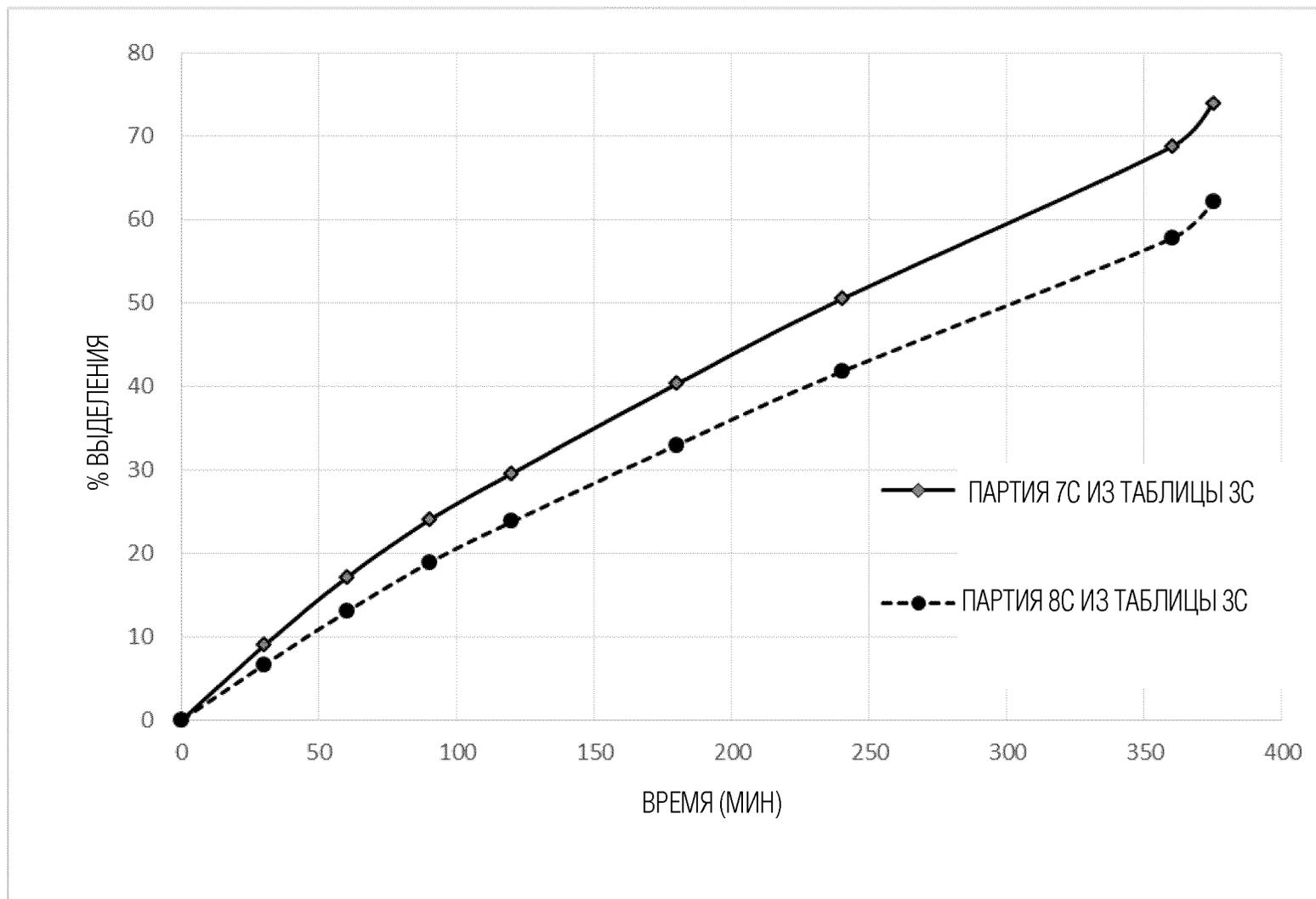
ФИГ. 1В



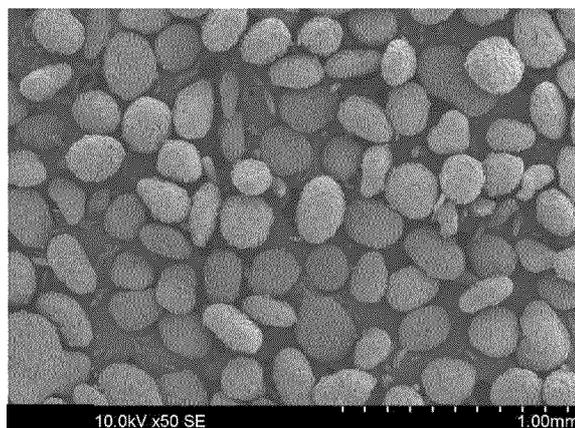
ФИГ. 1С



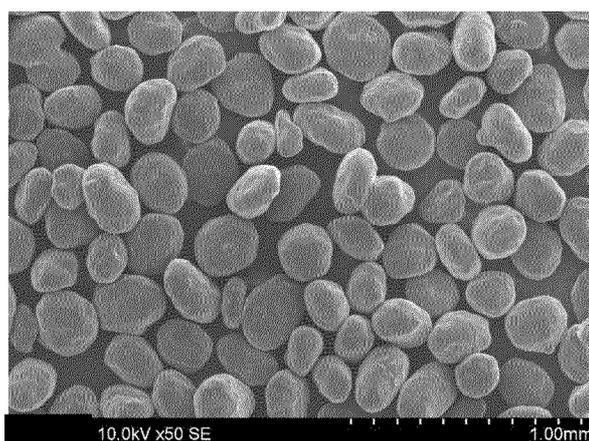
ФИГ. 1D



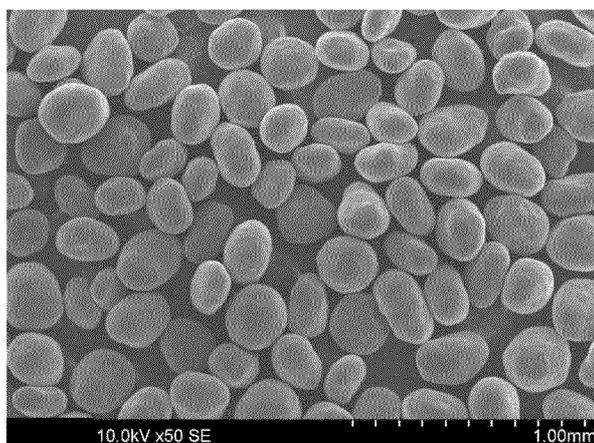
ФИГ. 1Е



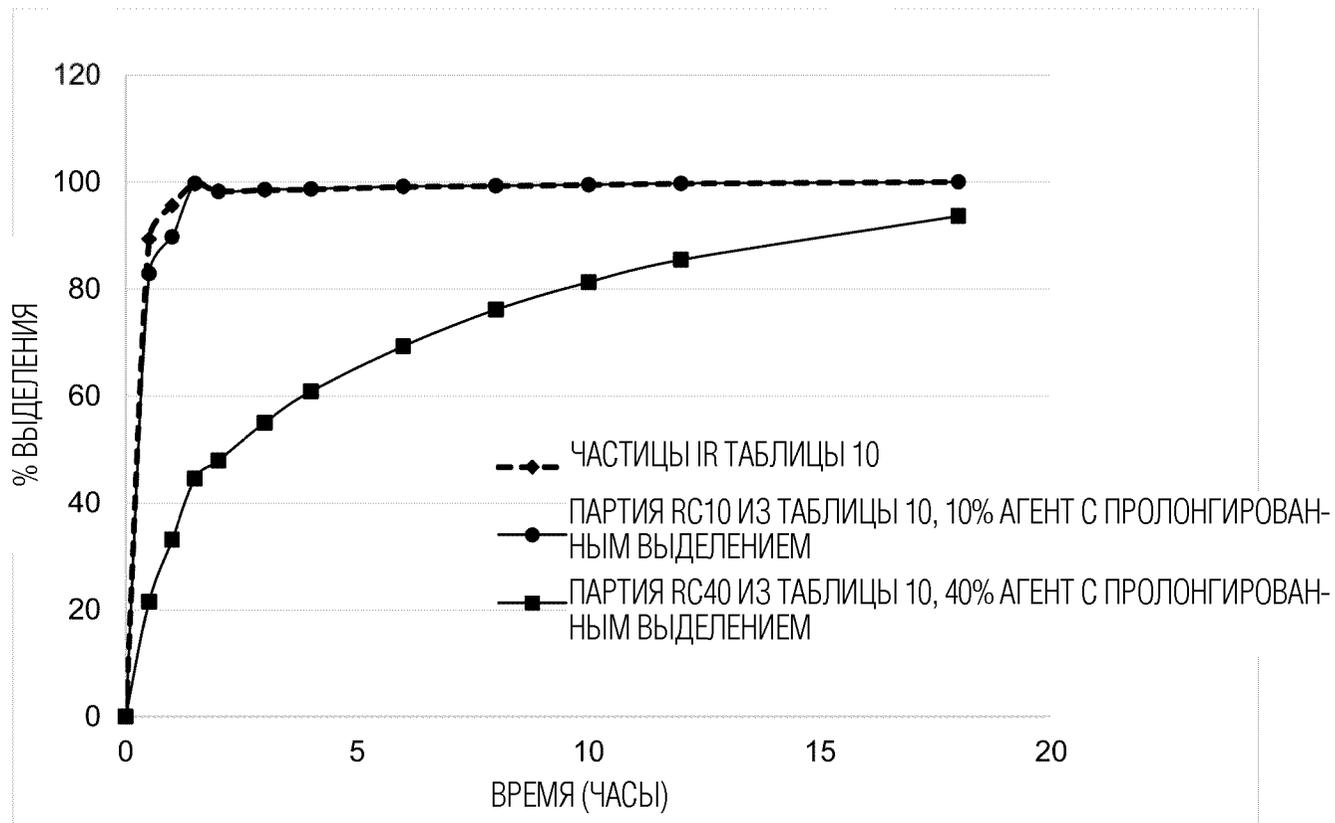
ФИГ. 2А



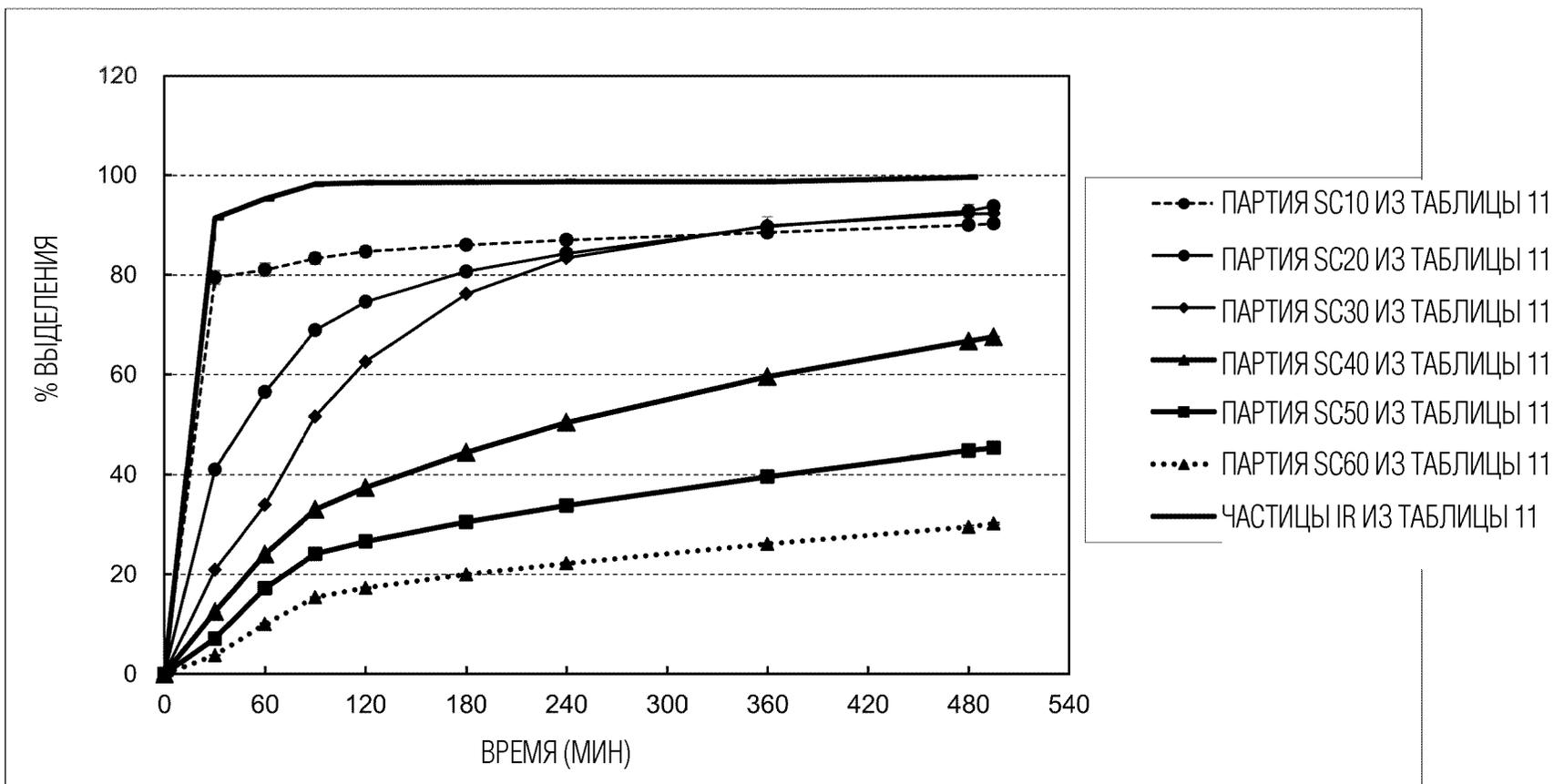
ФИГ. 2В



ФИГ. 2С

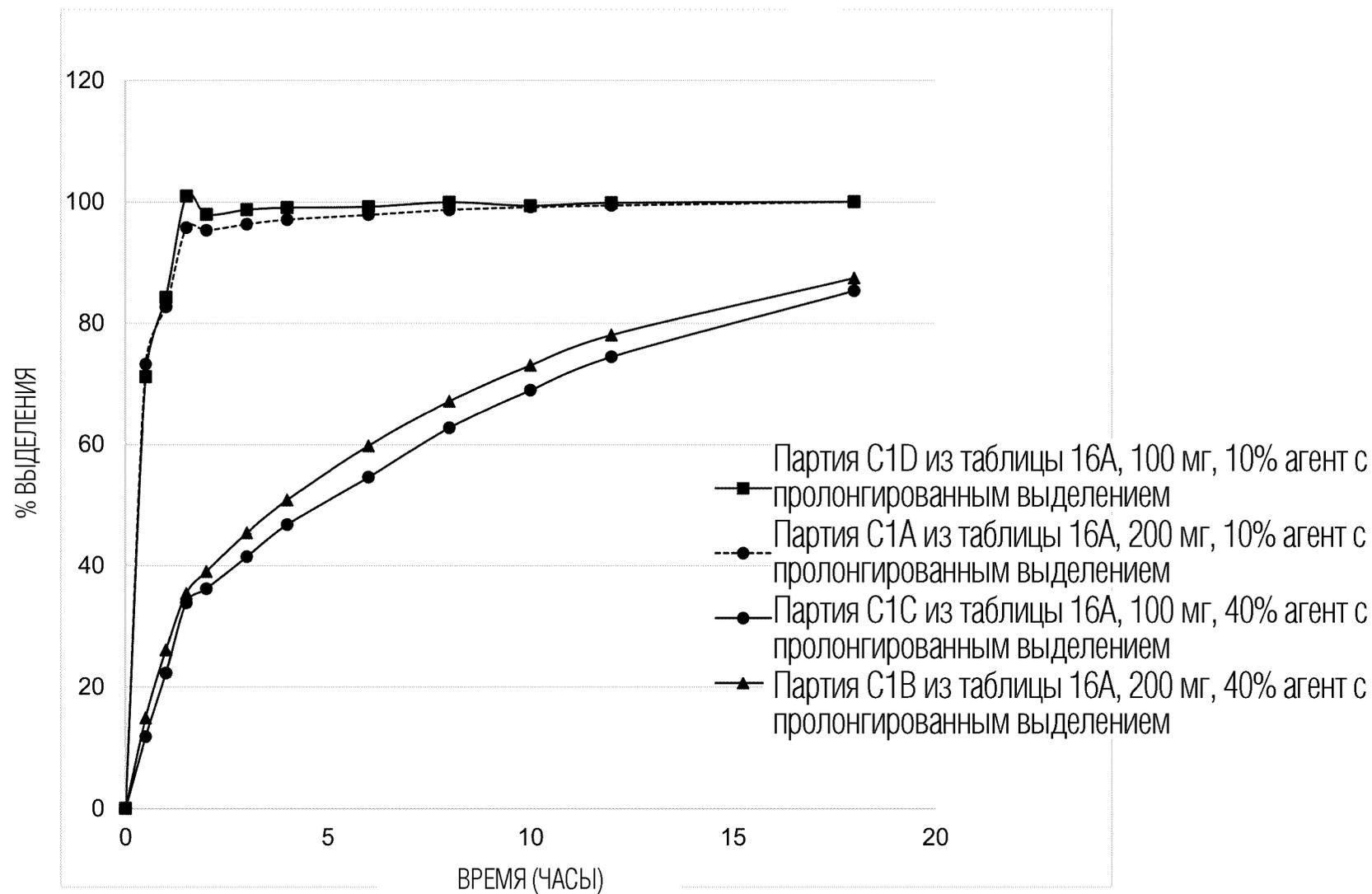


ФИГ. 3А



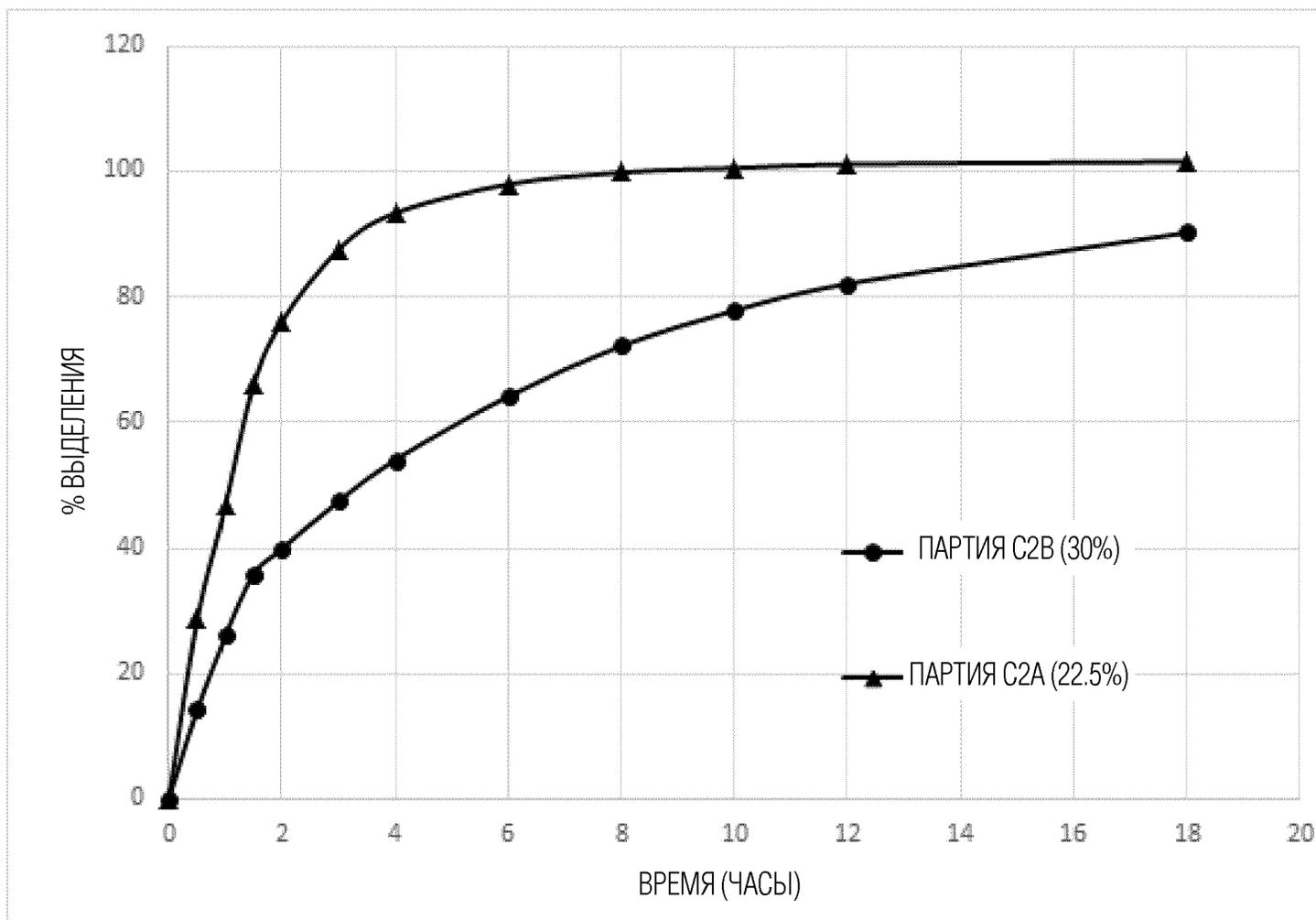
8/70

ФИГ. 3В

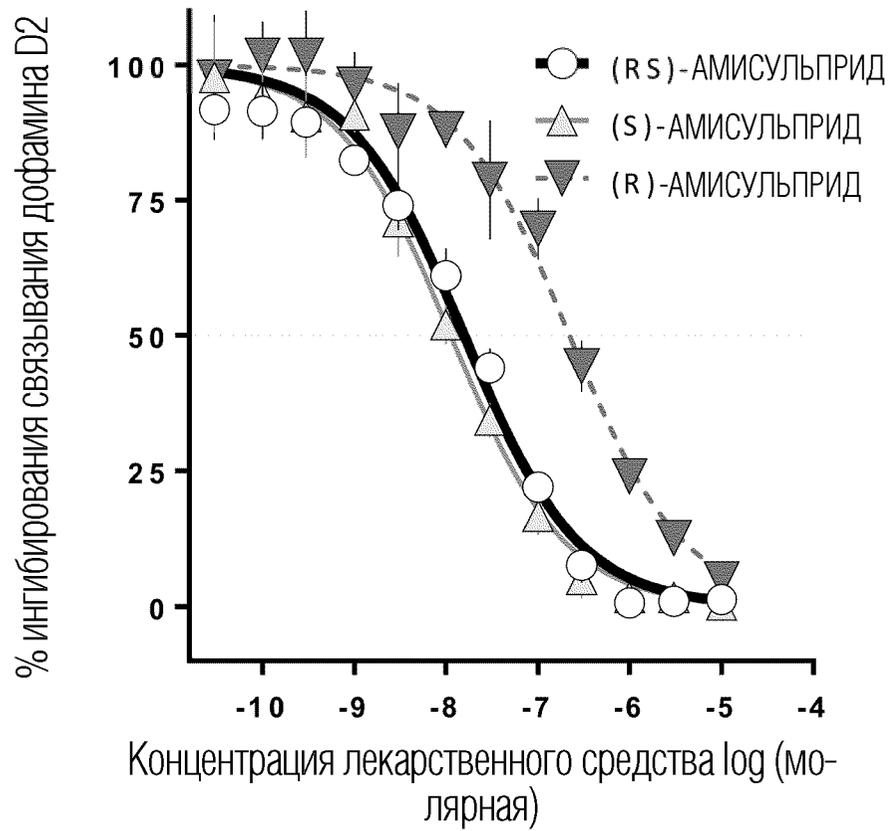


9/70

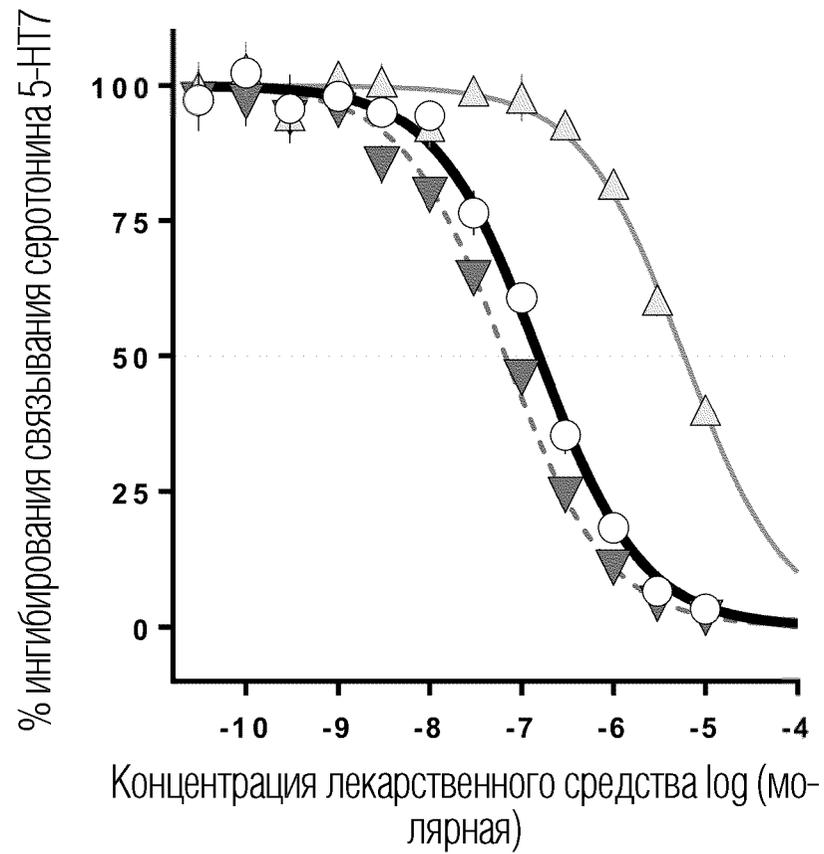
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В

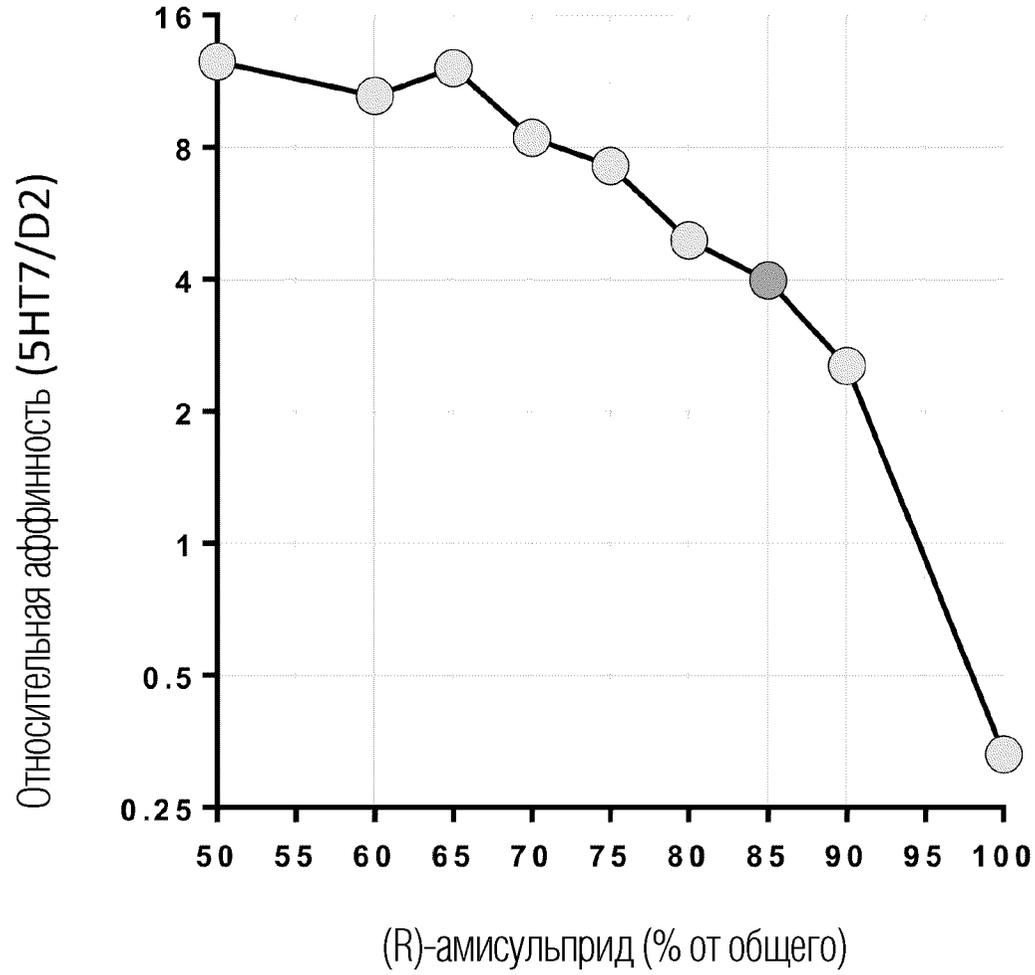


ФИГ. 5А

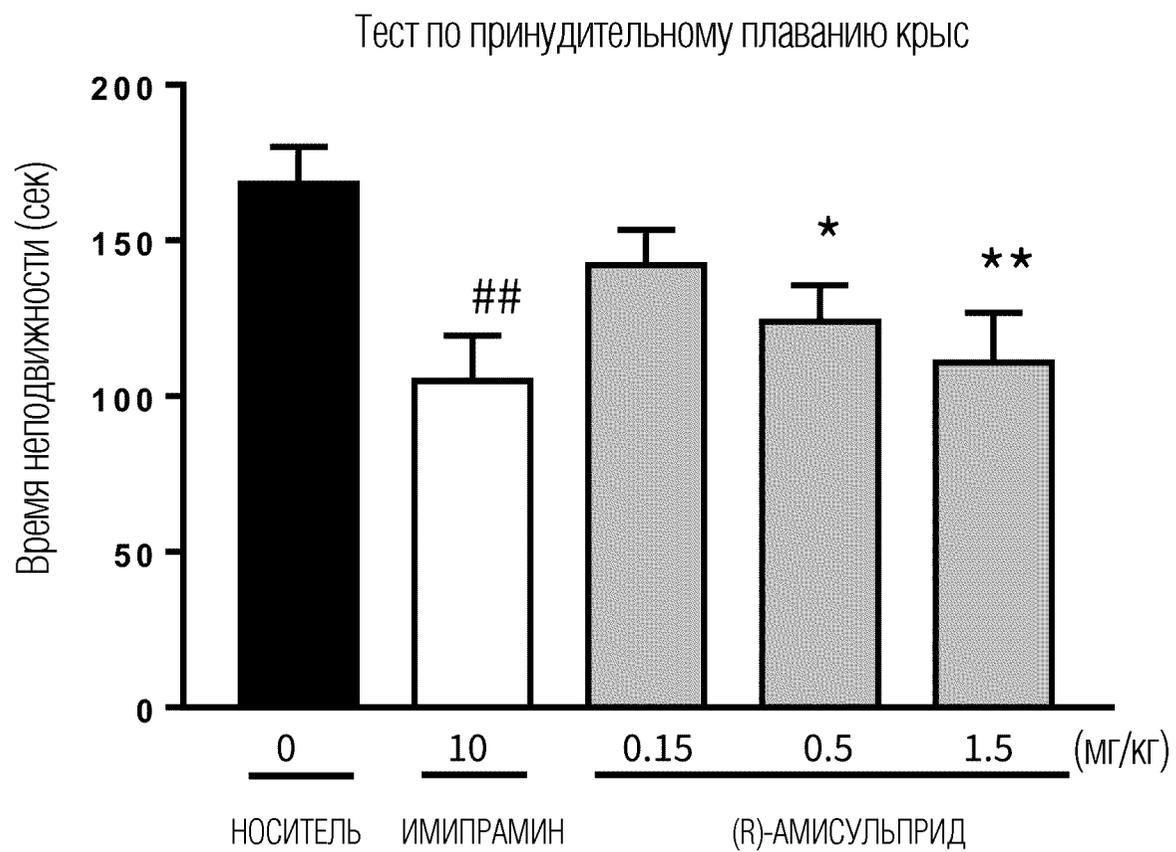


ФИГ. 5В

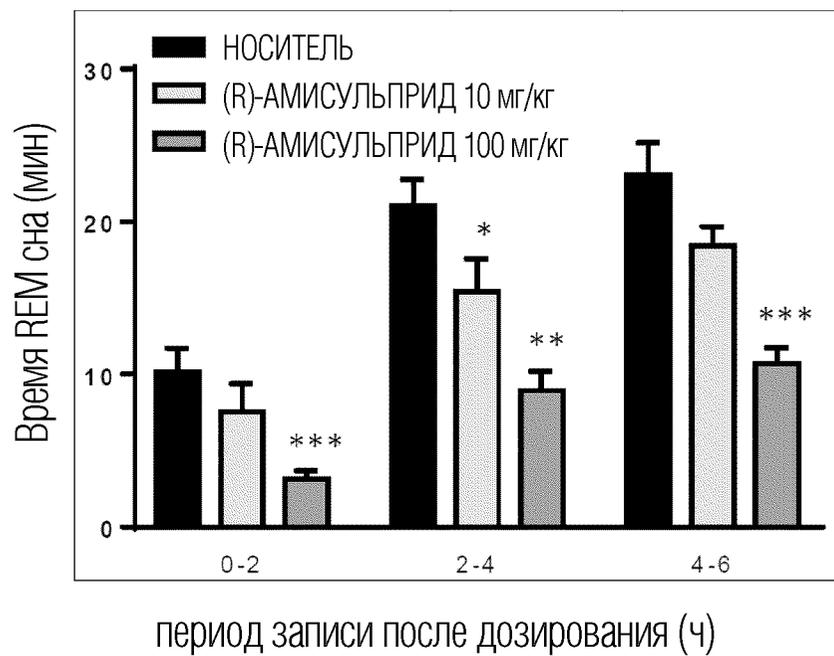
Соотношения аффинностей  
K5-НТ7 Ki (нМ) / D2 Ki (нМ)



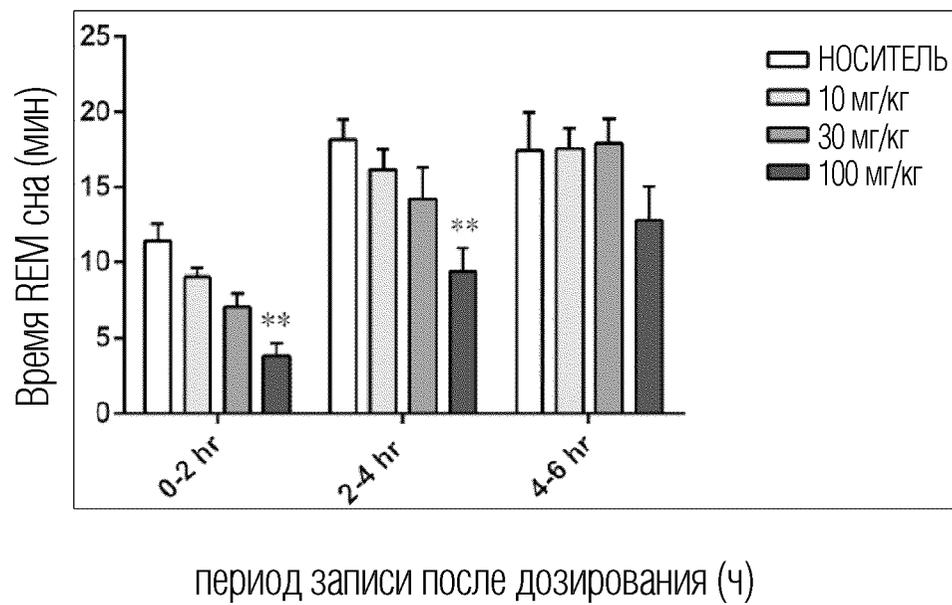
ФИГ. 5С



ФИГ. 6

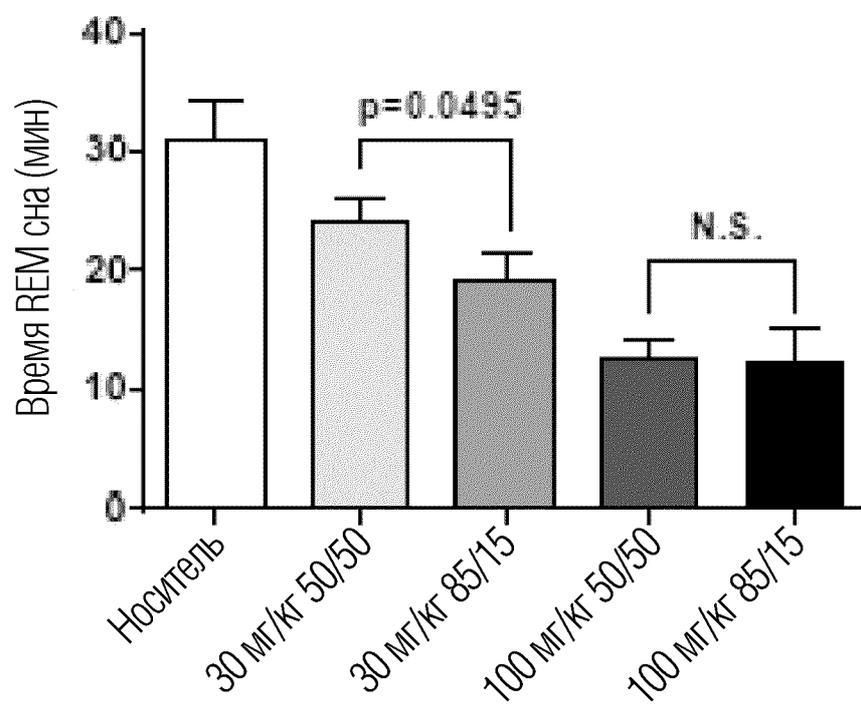


ФИГ. 7А



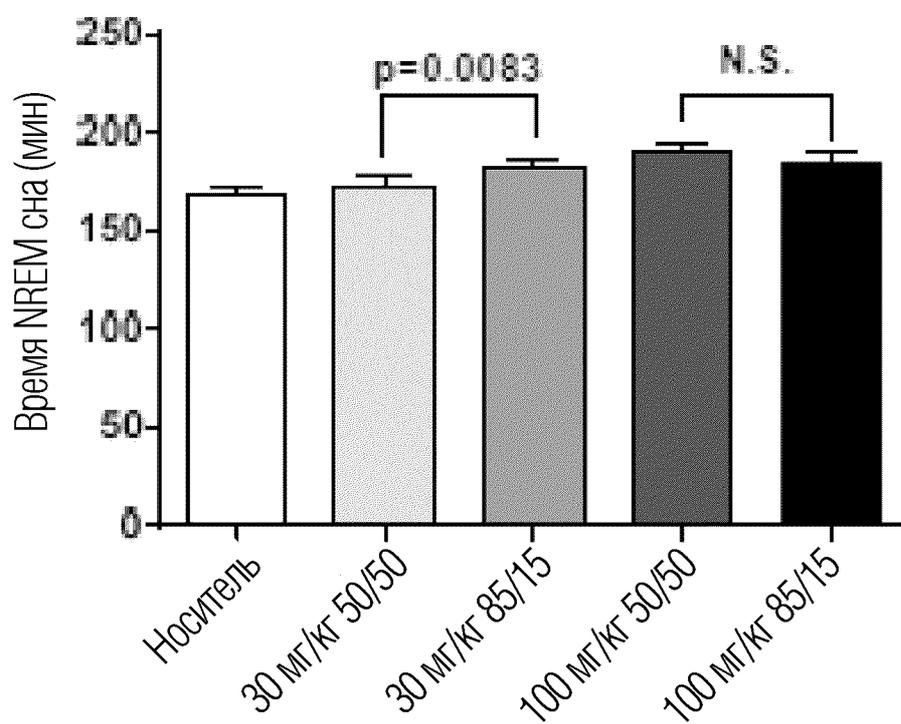
ФИГ. 7В

15/70



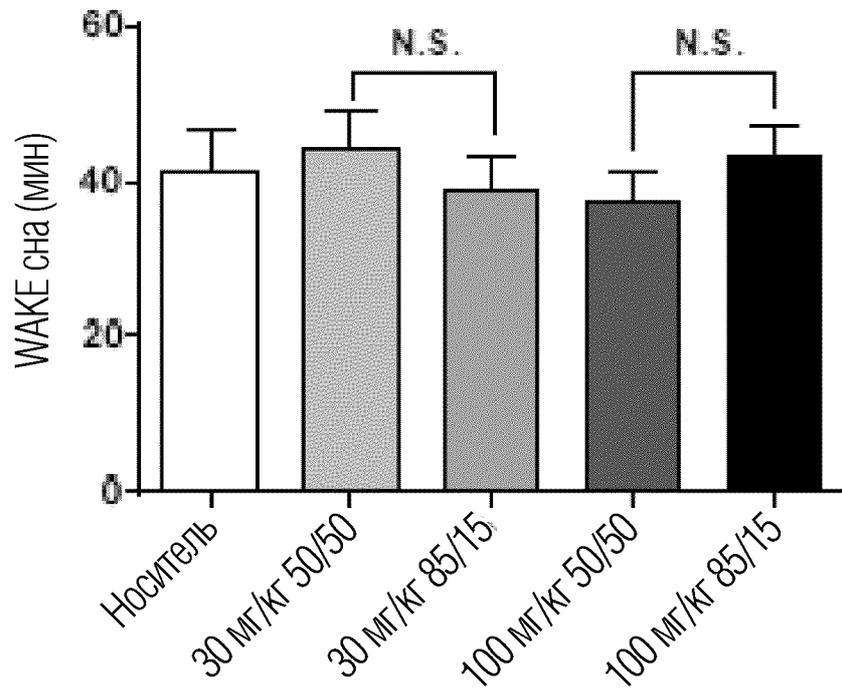
ФИГ. 7С

16/70

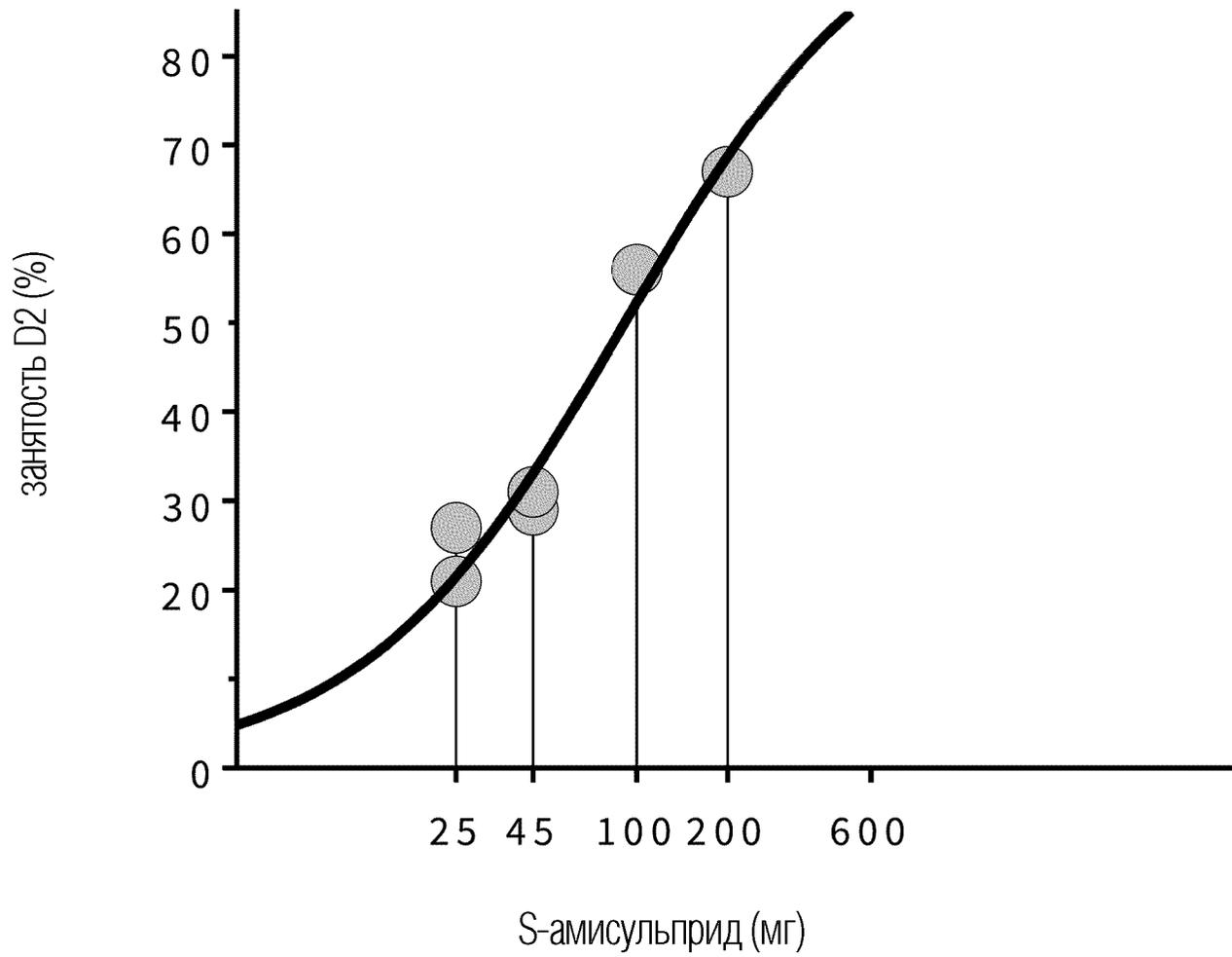


ФИГ. 7D

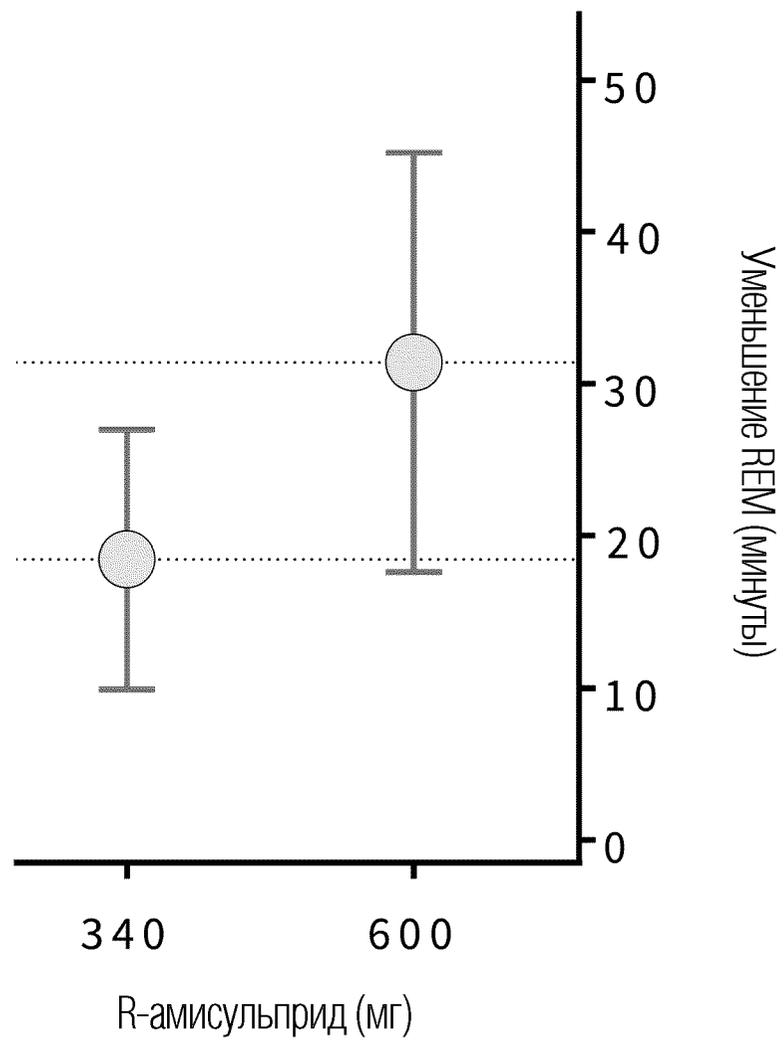
17/70



ФИГ. 7Е

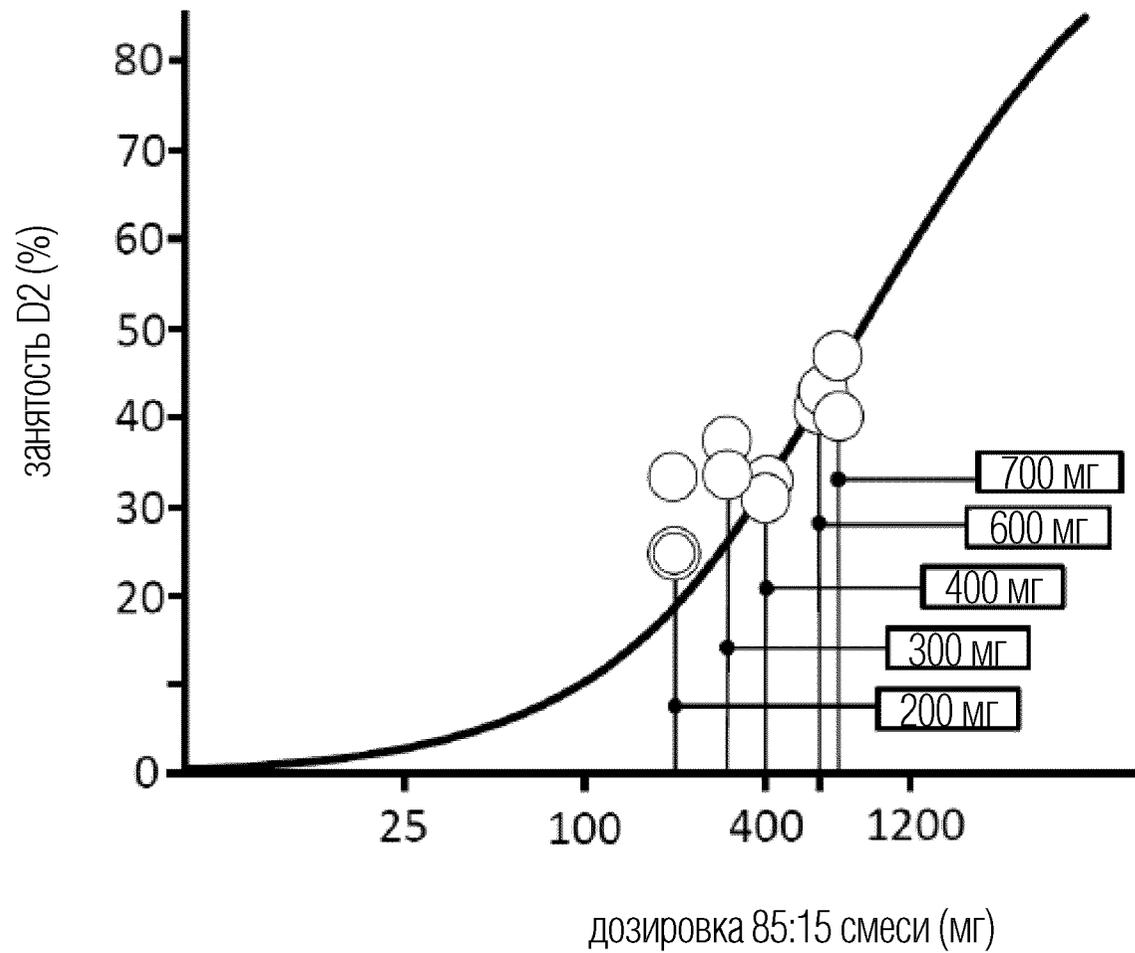


ФИГ. 8

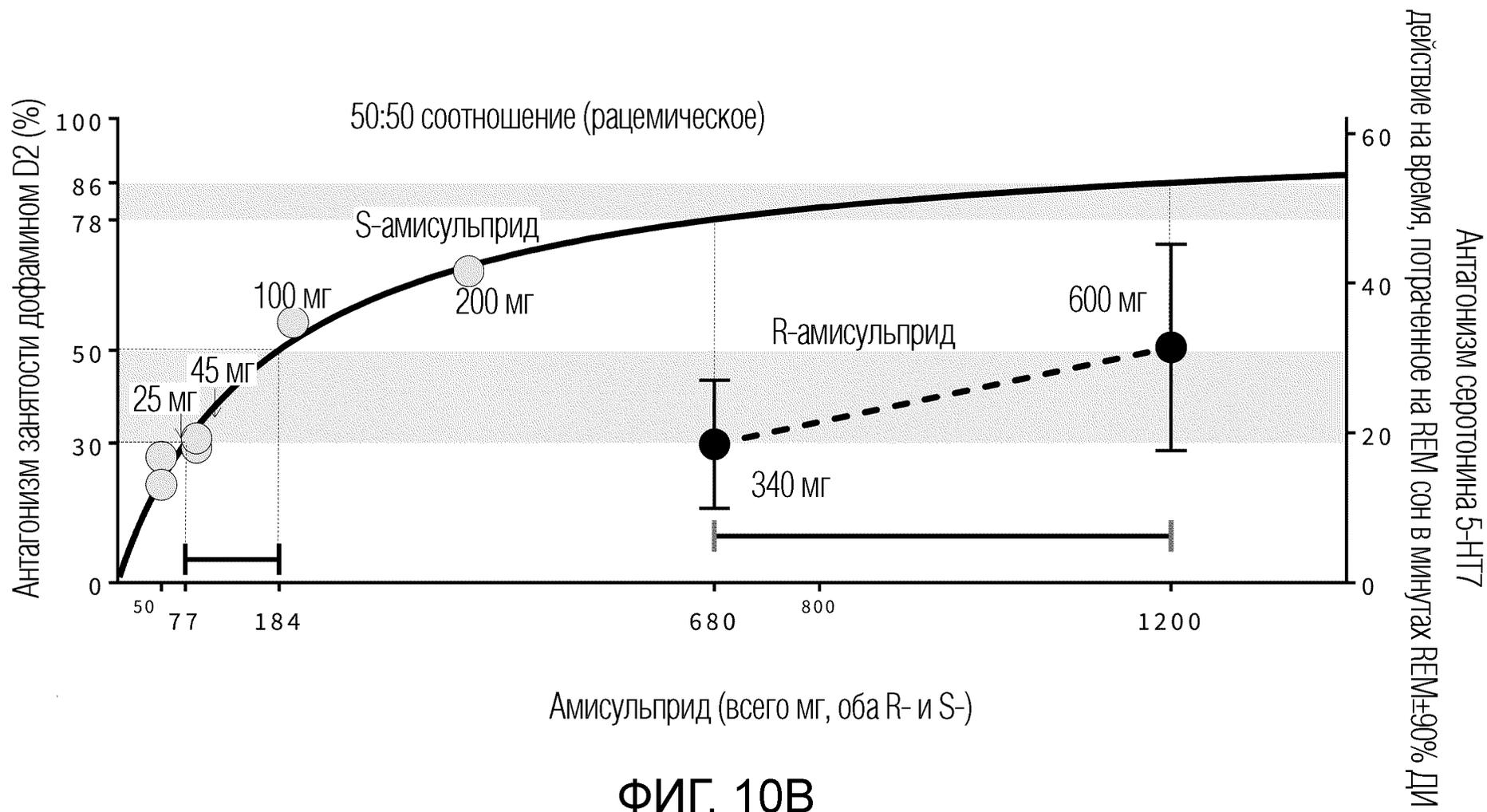


19/70

ФИГ. 9



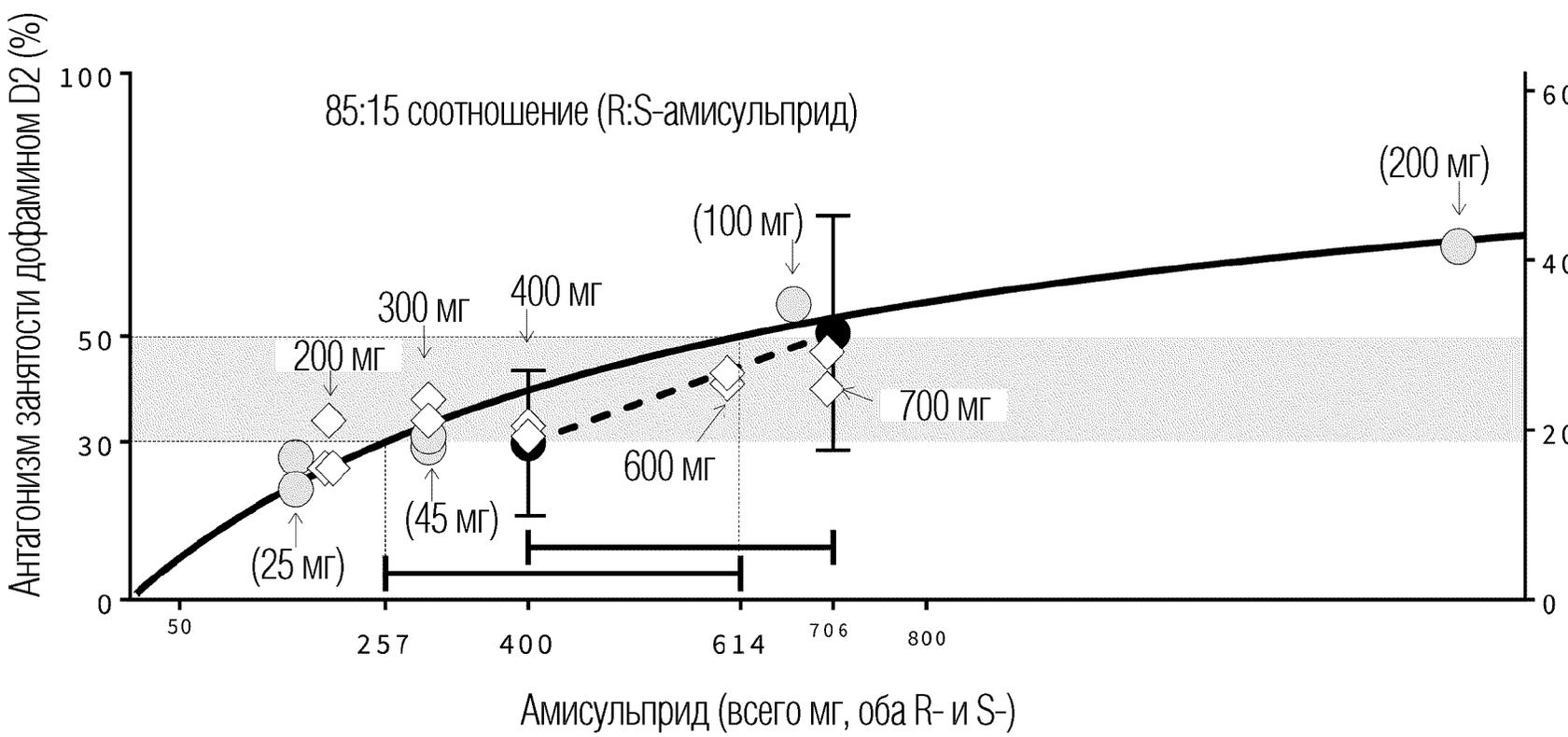
ФИГ. 10А



21/70

ФИГ. 10В

АНТАГОНИЗМ СЕРТОНИНА 5-HT<sub>7</sub> ДЕЙСТВИЕ НА ВРЕМЯ, ПОТРАЧЕННОЕ НА REM СОН В МИНУТАХ REM±90% ДИ

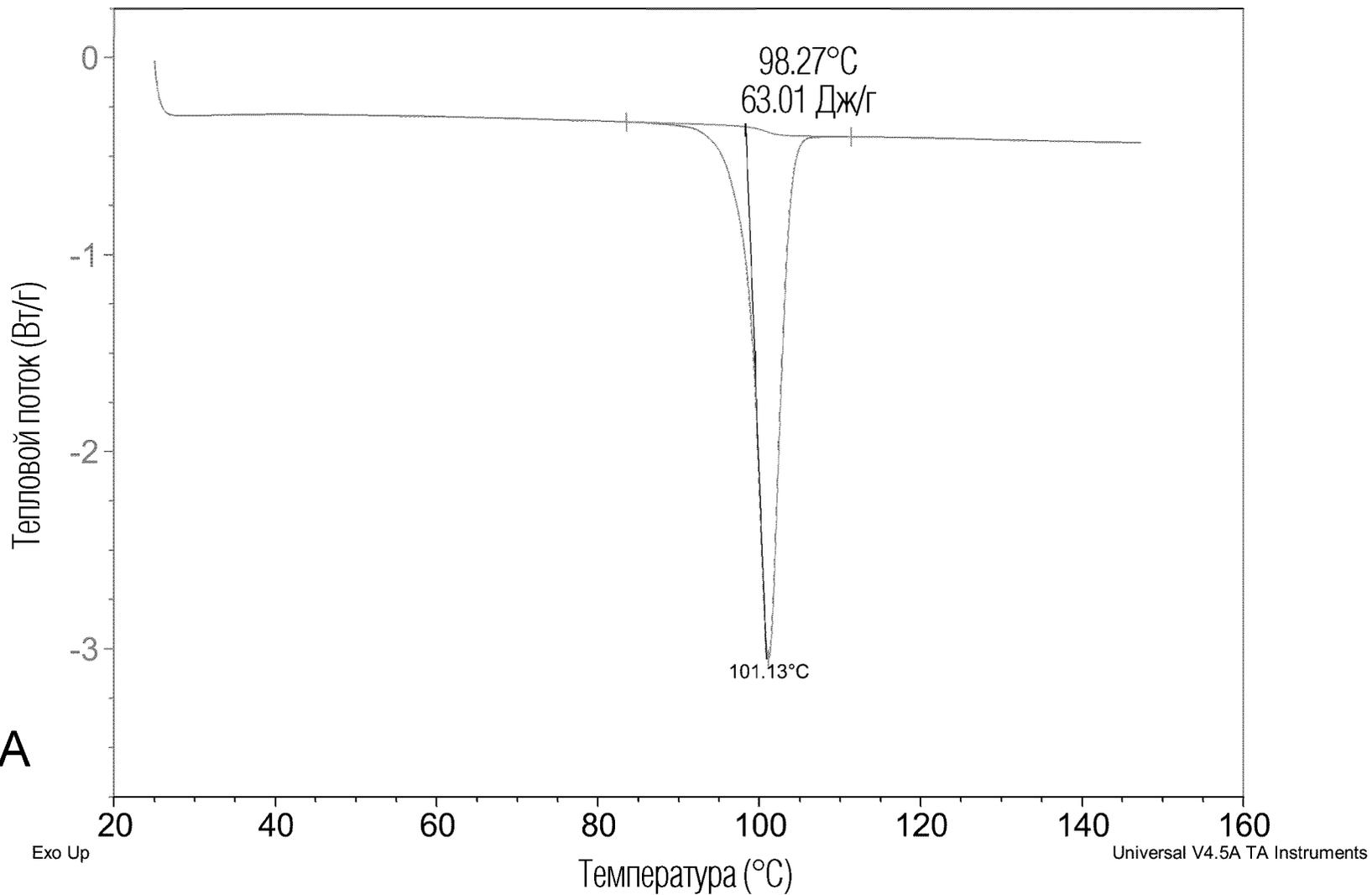


ФИГ. 10С

Размер: 3.0700 мг  
Способ: Ramp

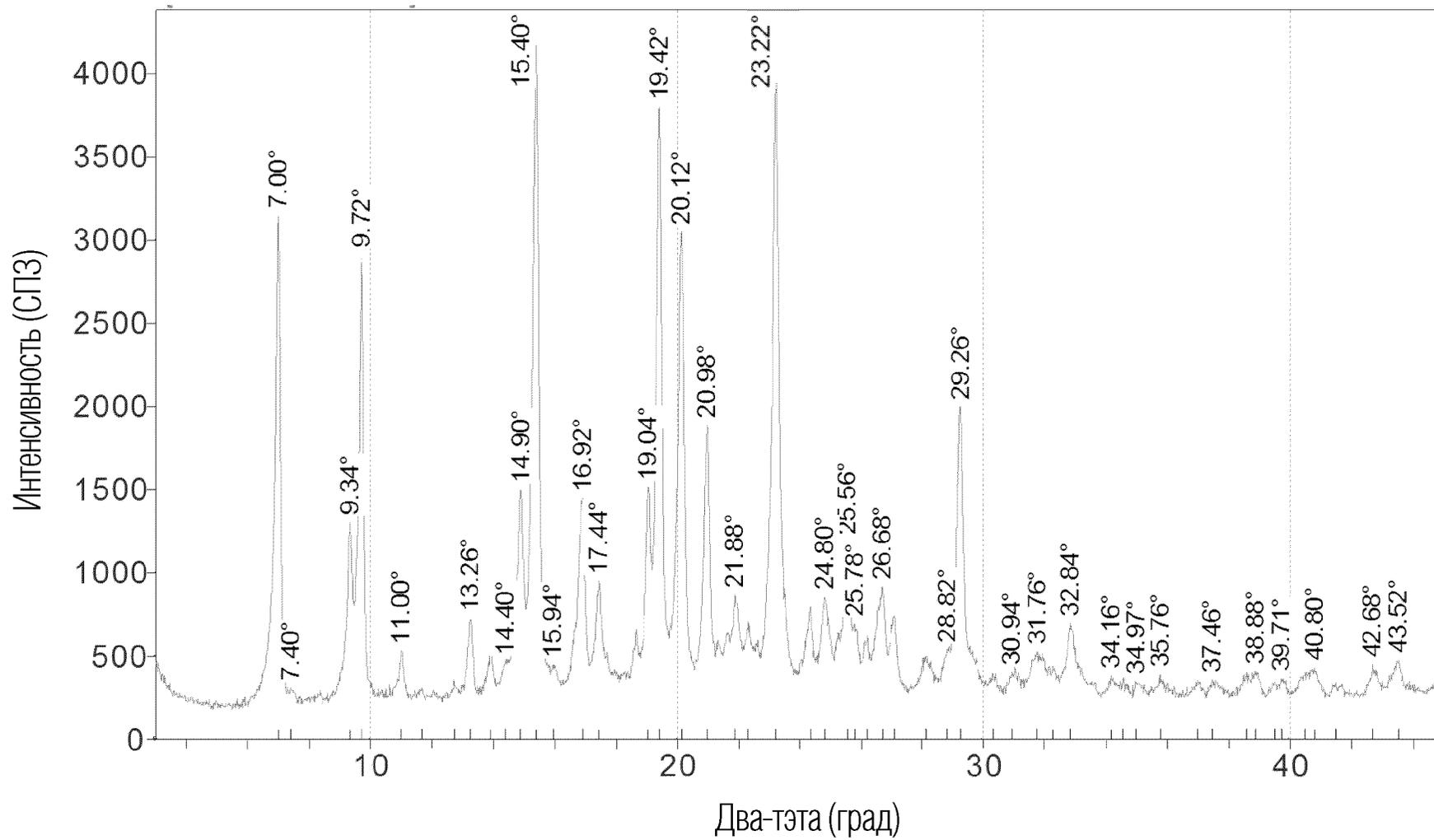
DSC

ИНСТРУМЕНТ: DSC Q100 V24.11 Build 124



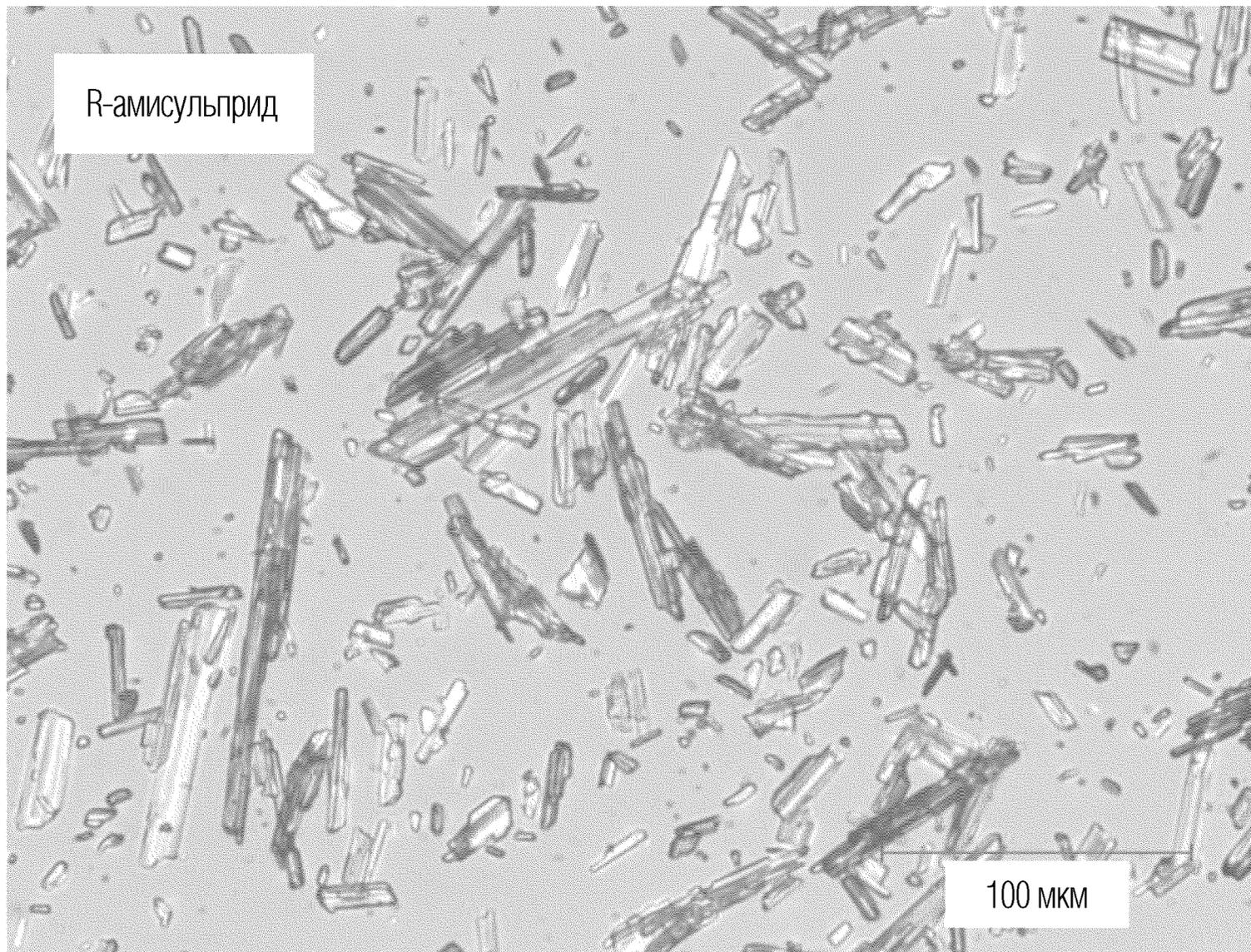
ФИГ. 11А

23/70



ФИГ. 11В

R-амисульприд



100 мкм

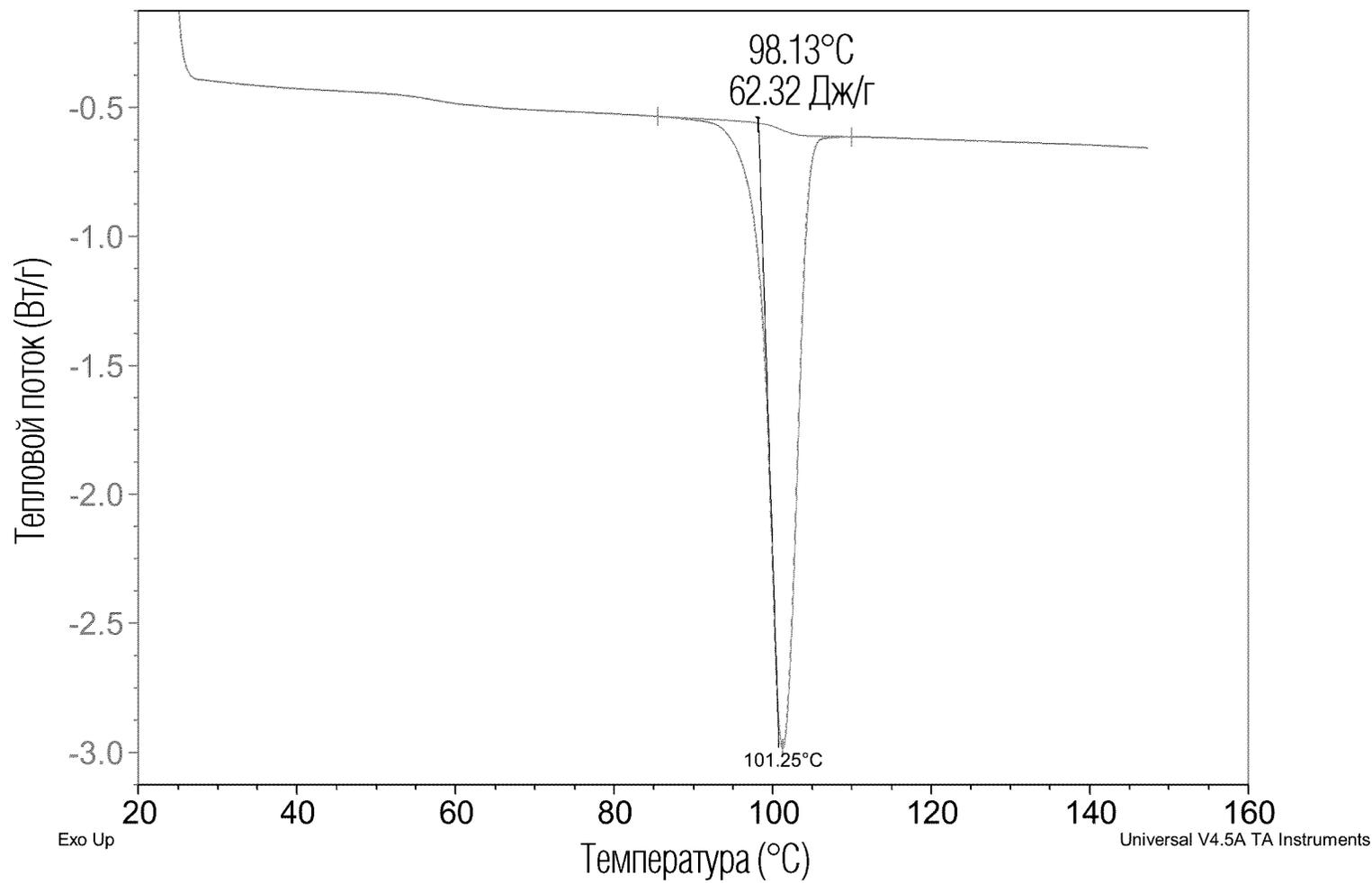
ФИГ. 11С

25/70

Размер: 2.2000 мг  
Способ: Ramp

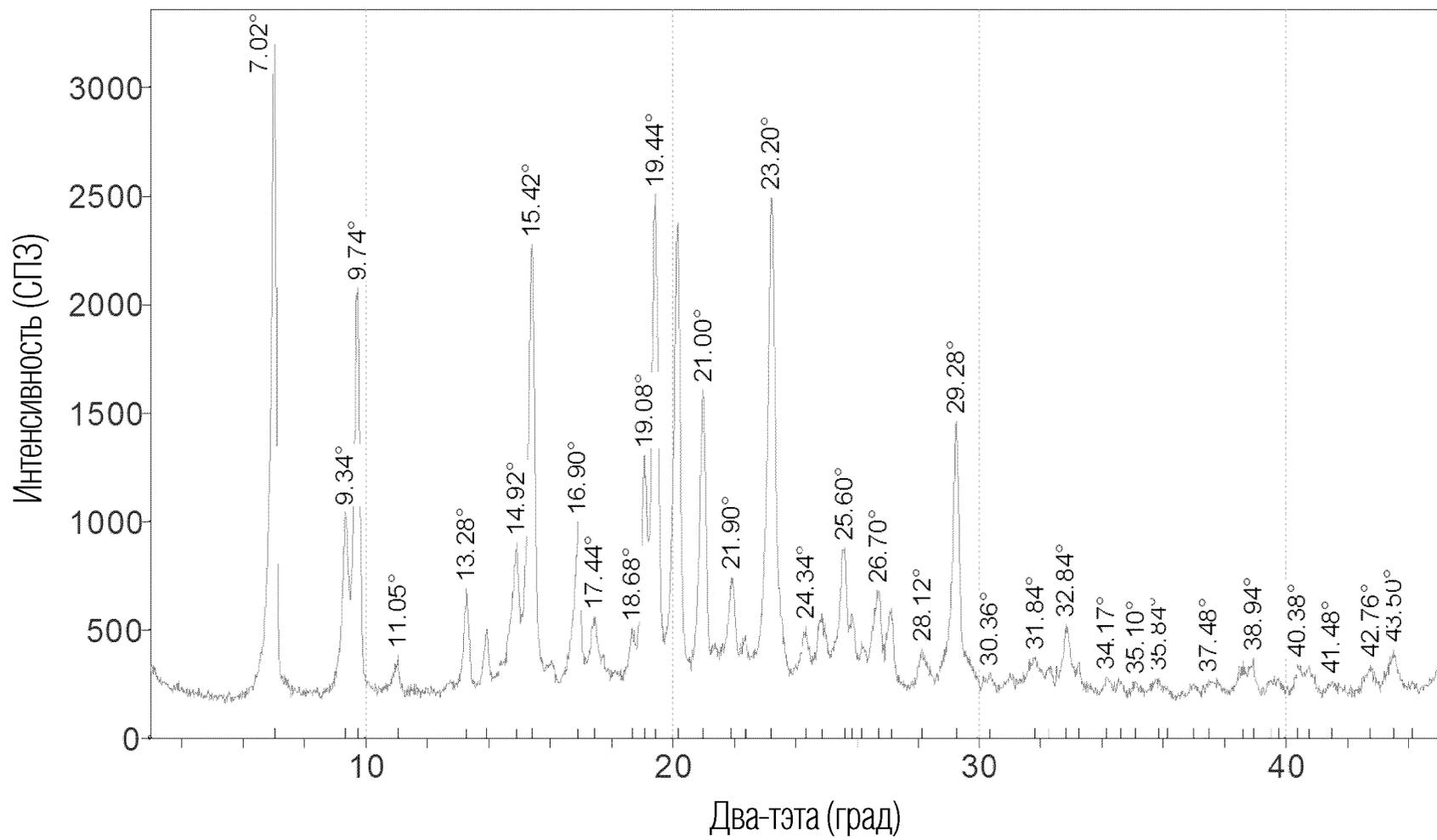
DSC

ИНСТРУМЕНТ: DSC Q100 V24.11 Build 124

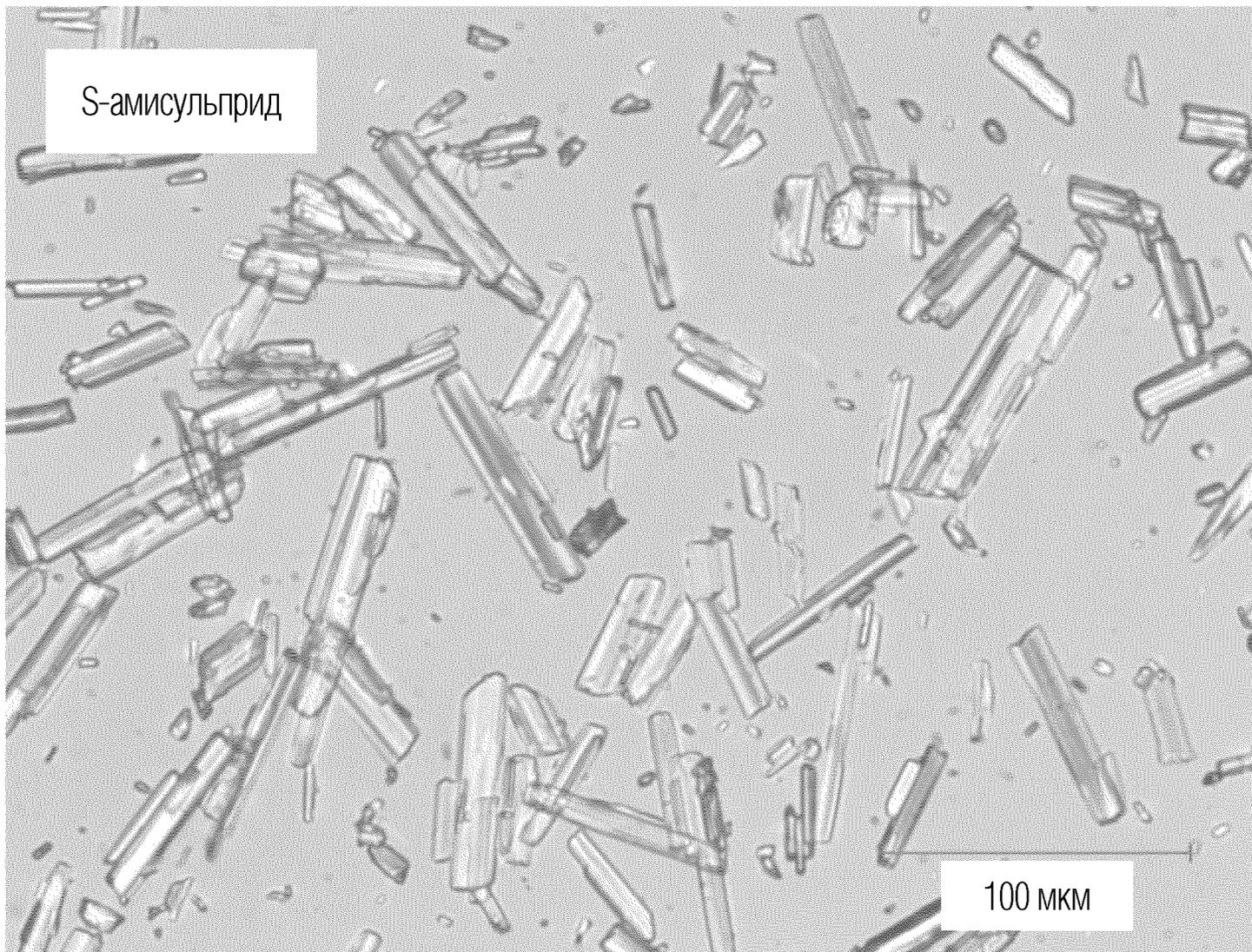


26/70

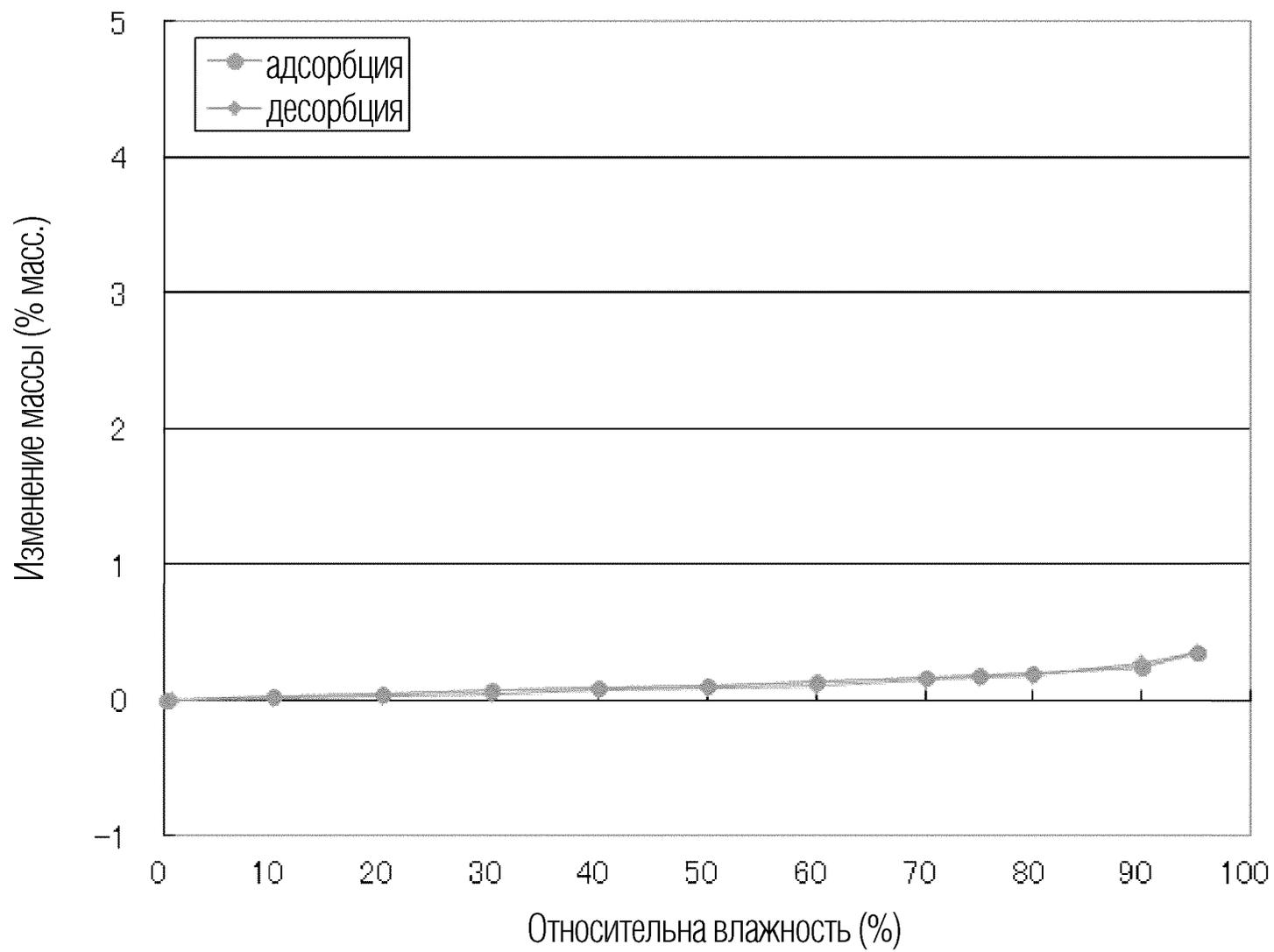
ФИГ. 12А



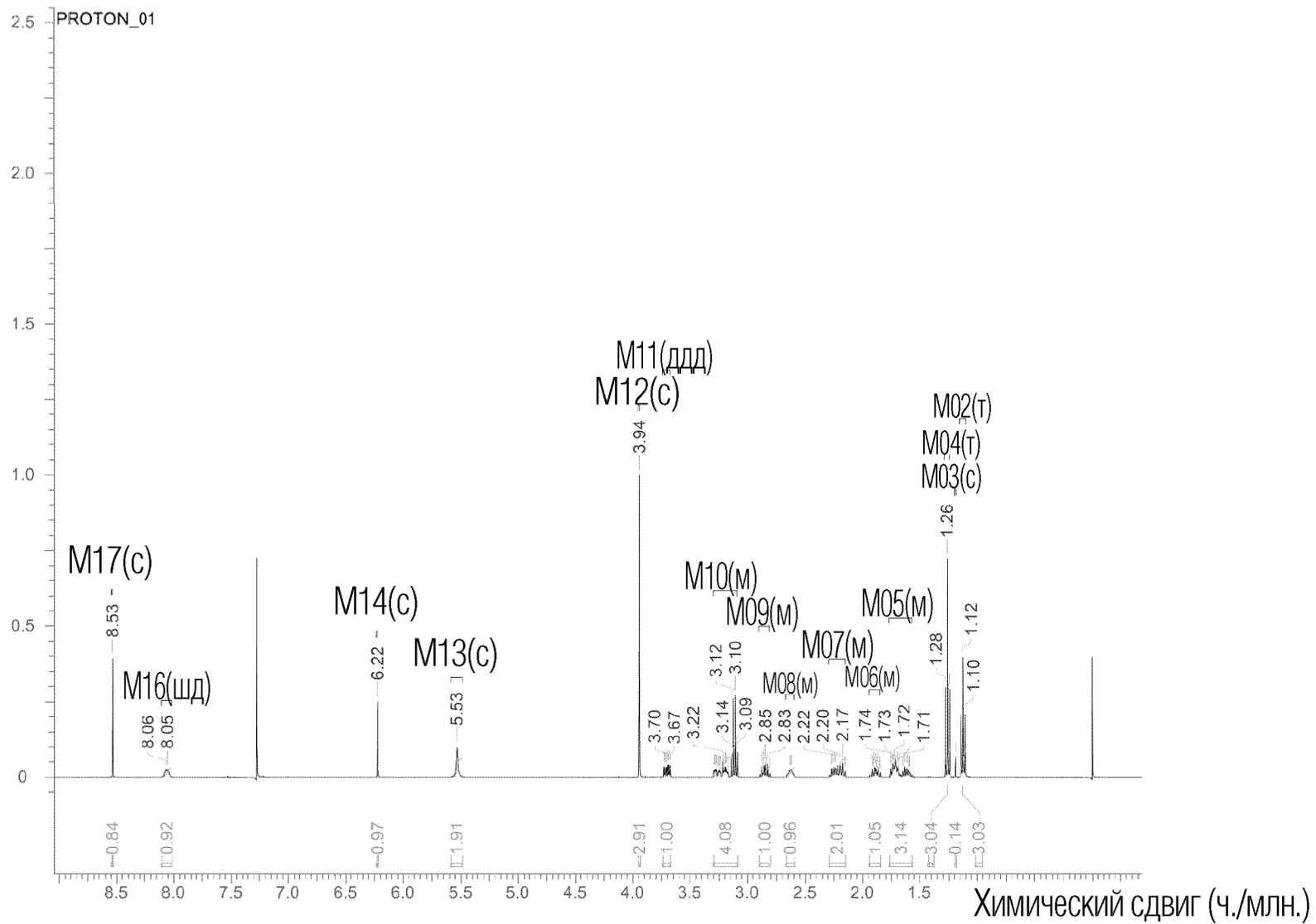
ФИГ. 12В



ФИГ. 12С

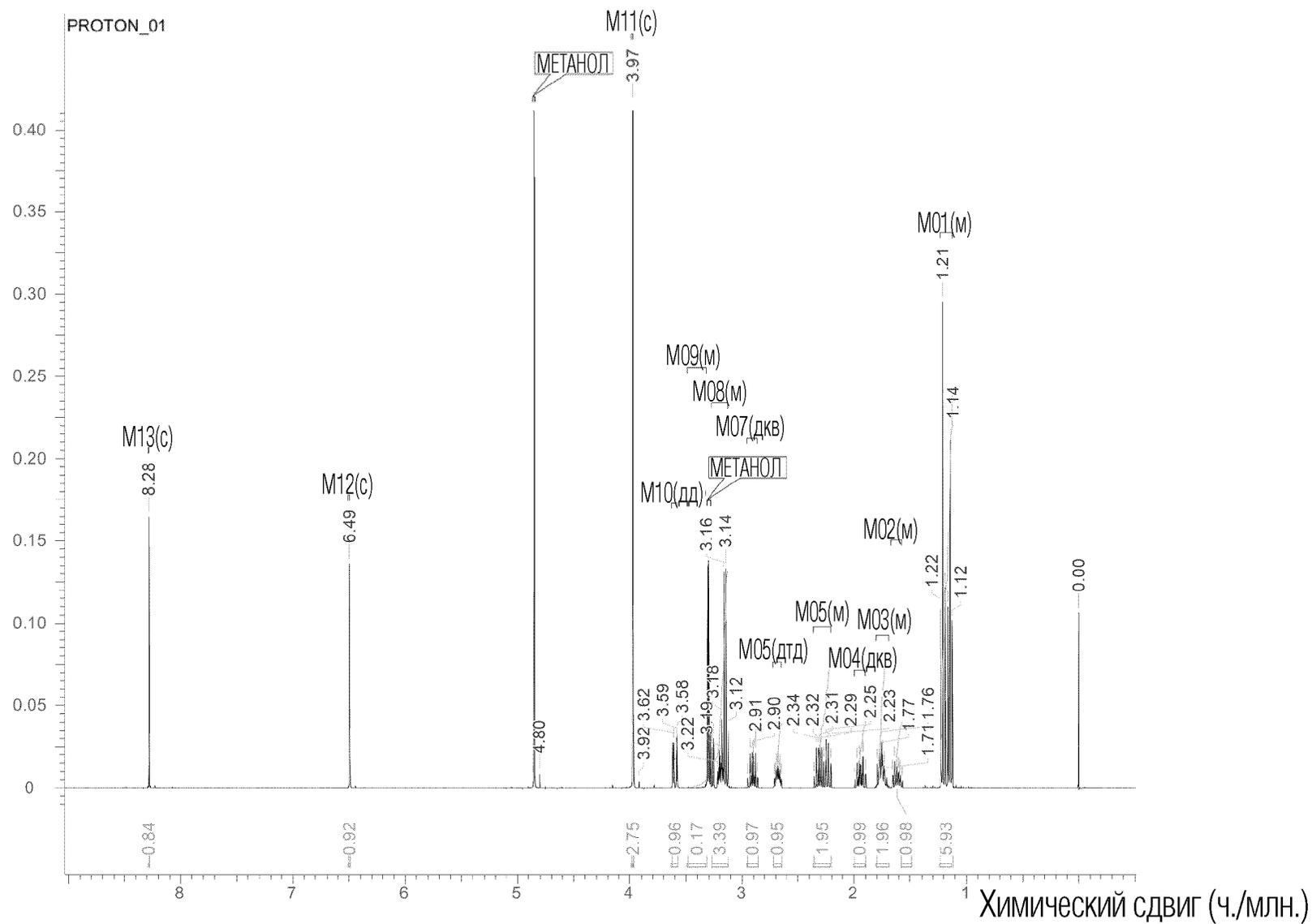


ФИГ. 12D



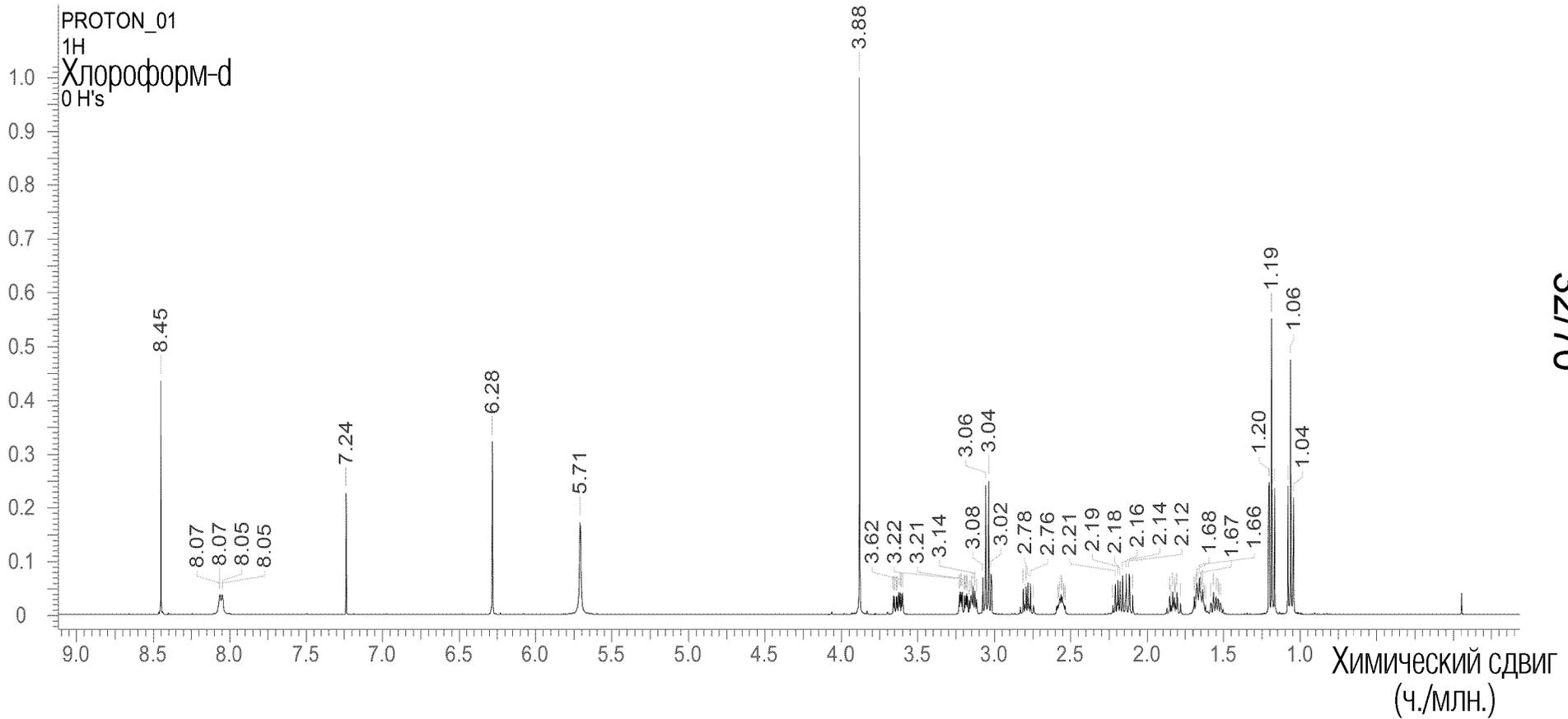
30/70

ФИГ. 13



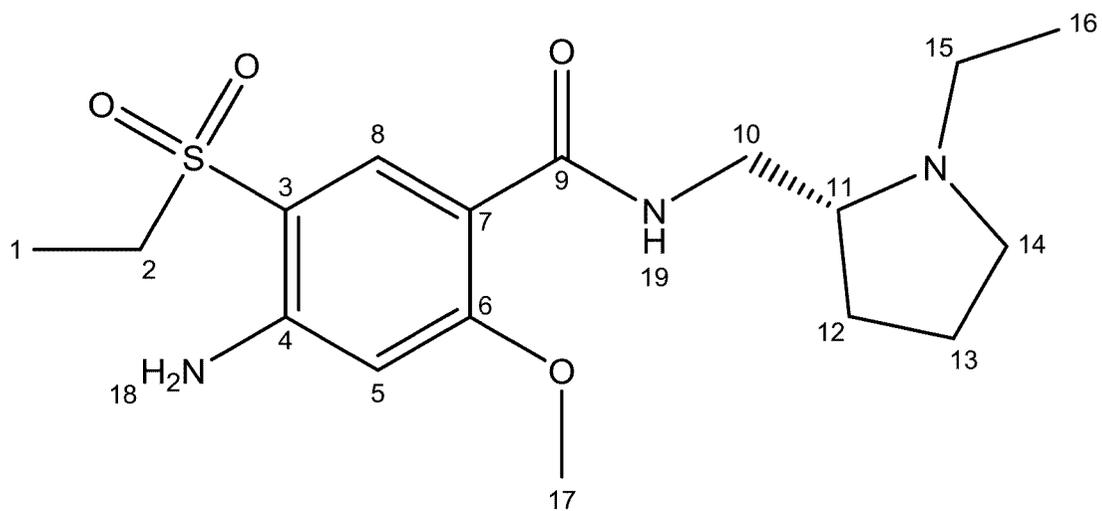
ФИГ. 14

3170

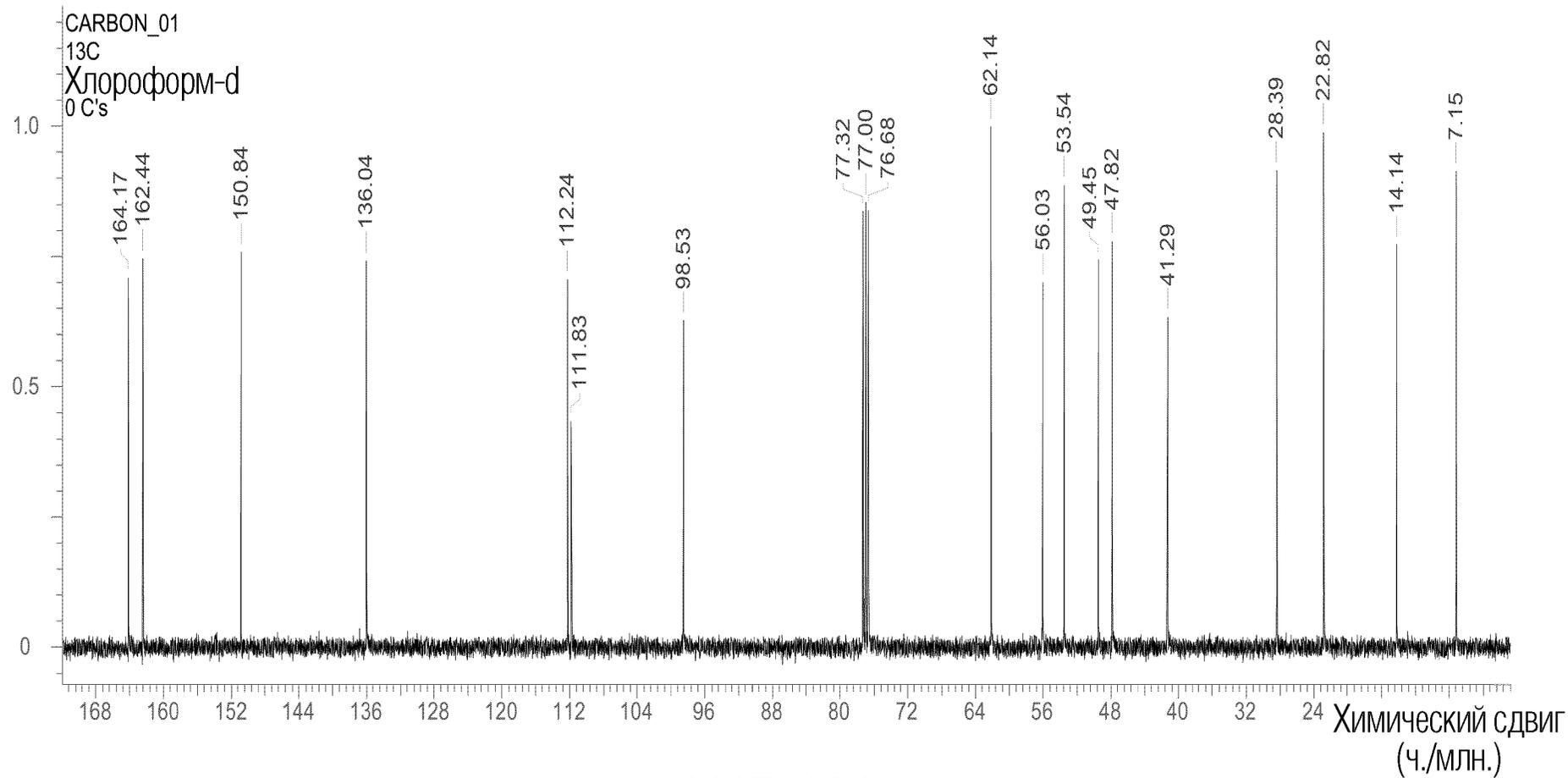


32170

ФИГ. 15А

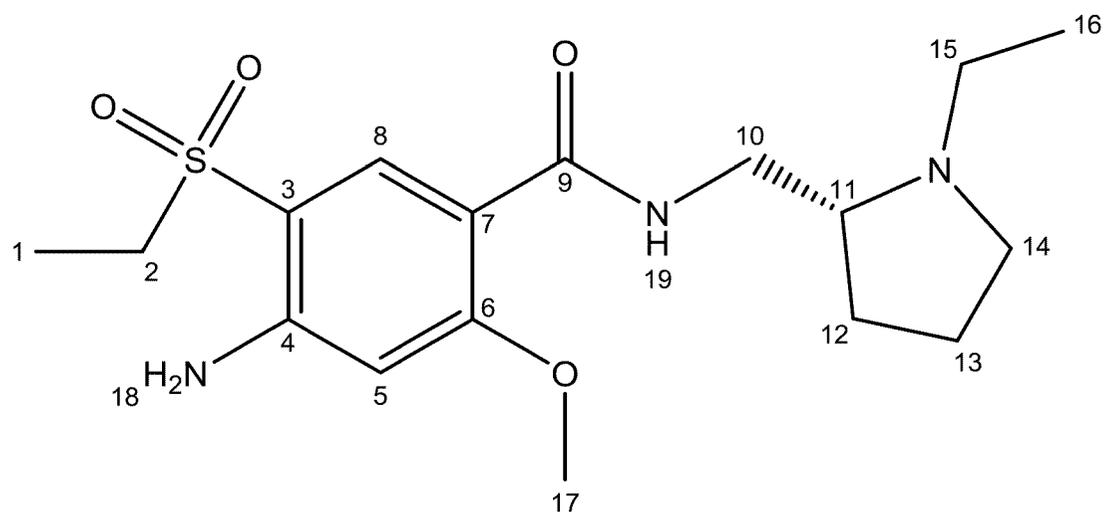


ФИГ. 15В

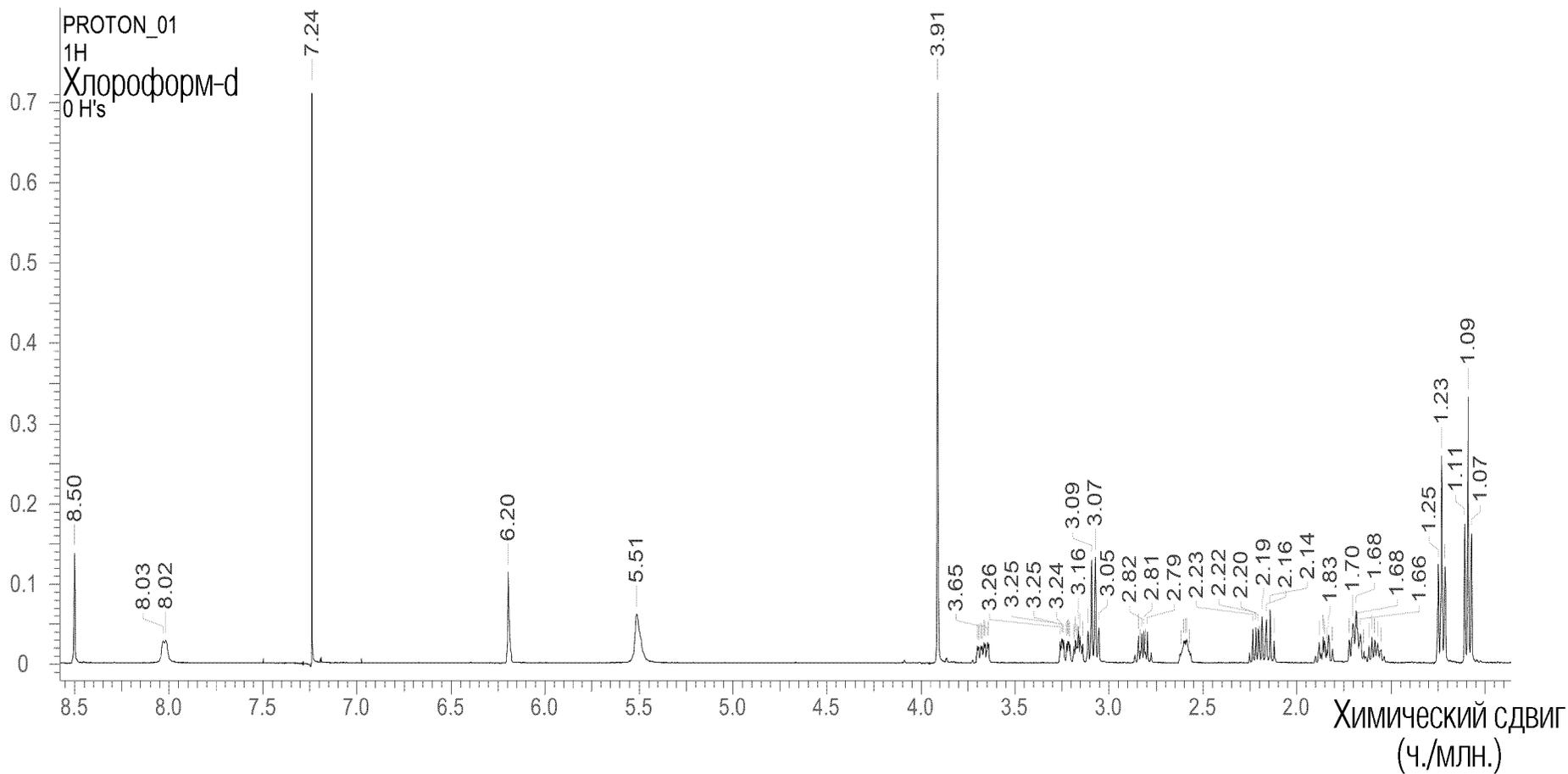


34/70

ФИГ. 16А

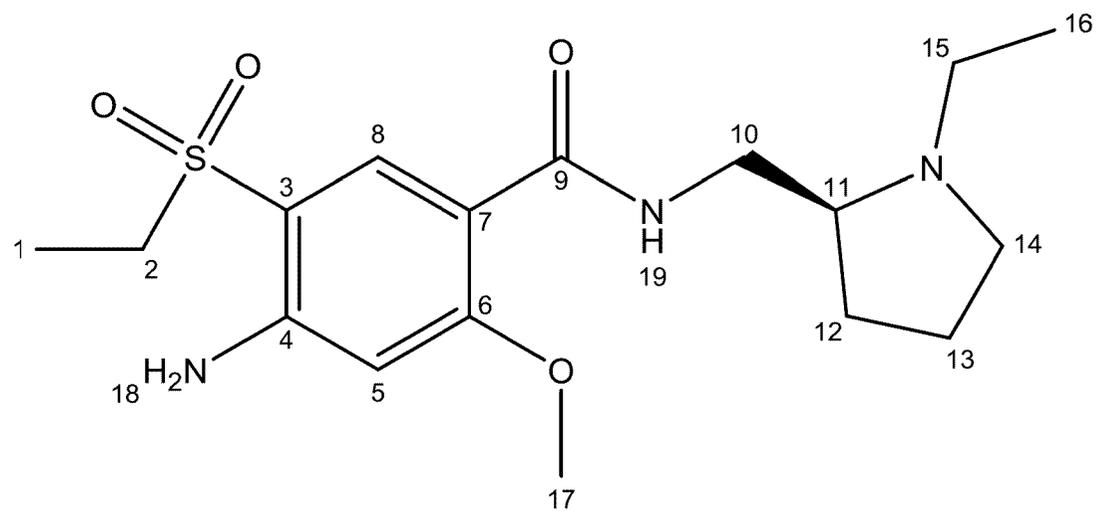


ФИГ. 16В

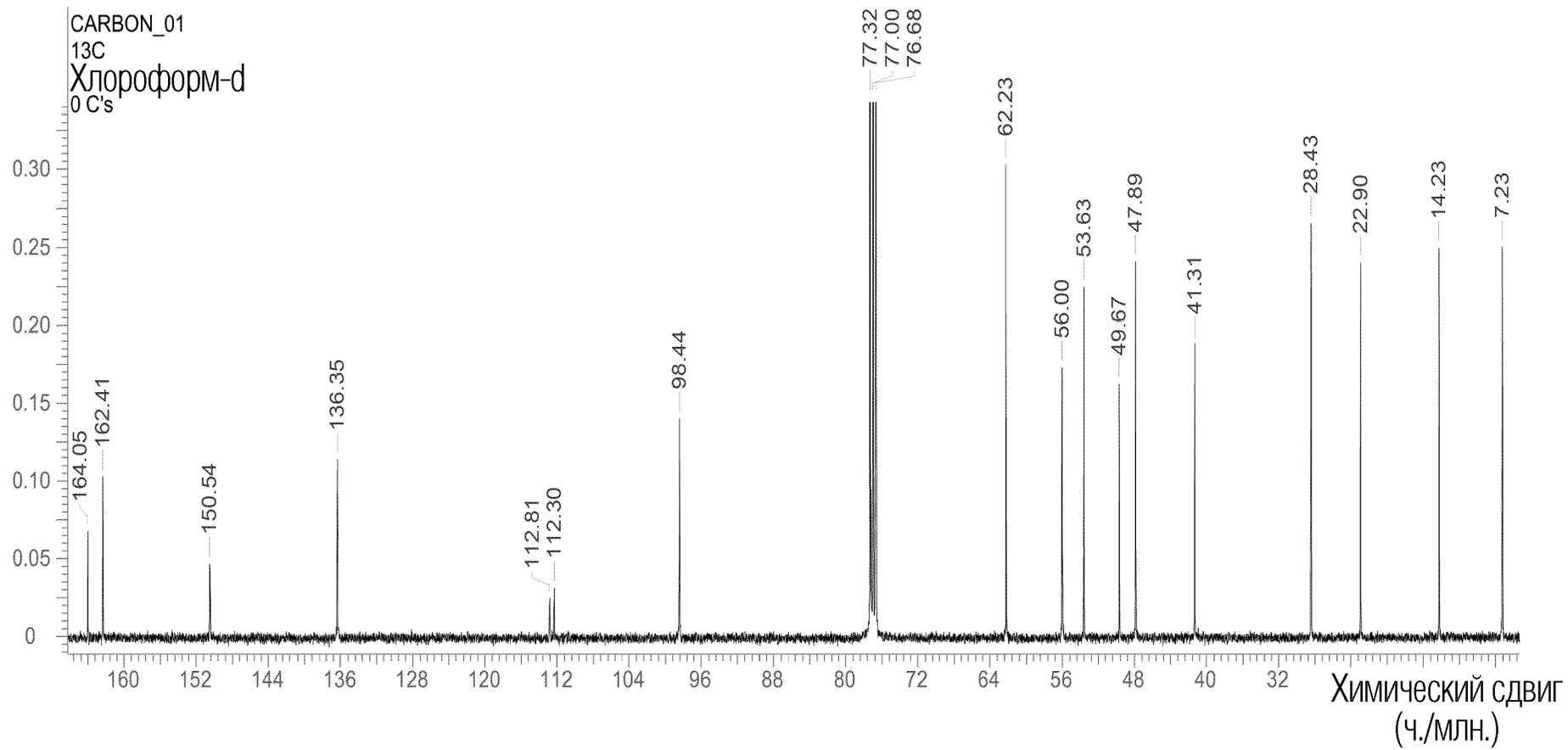


ФИГ. 17А

36/70

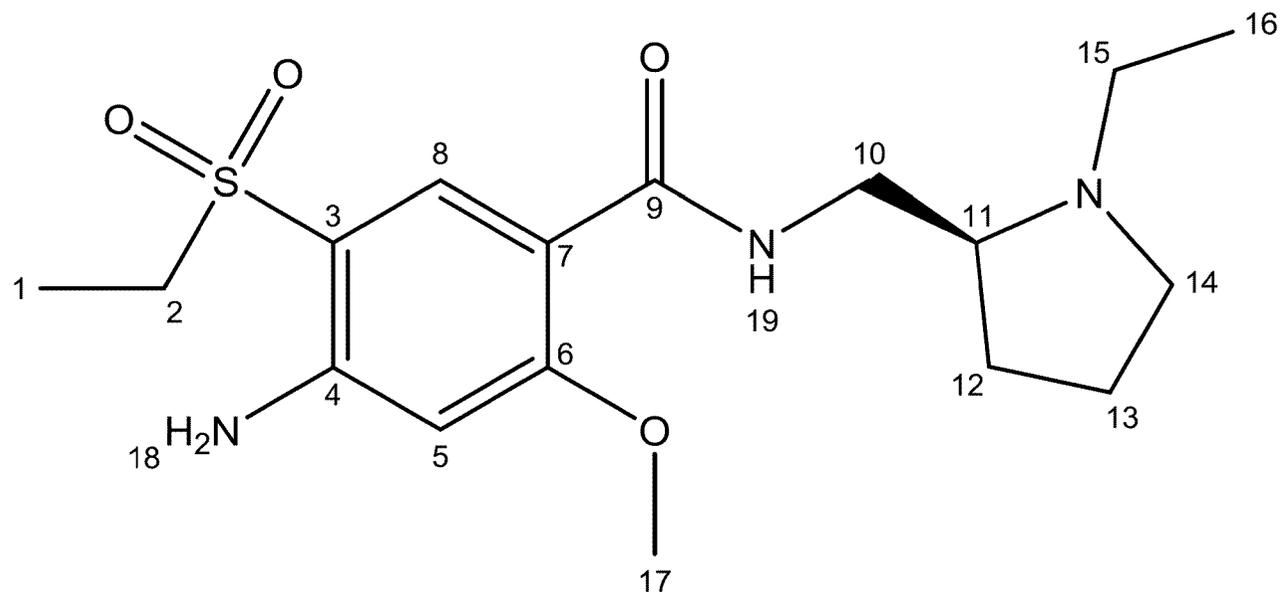


ФИГ. 17В



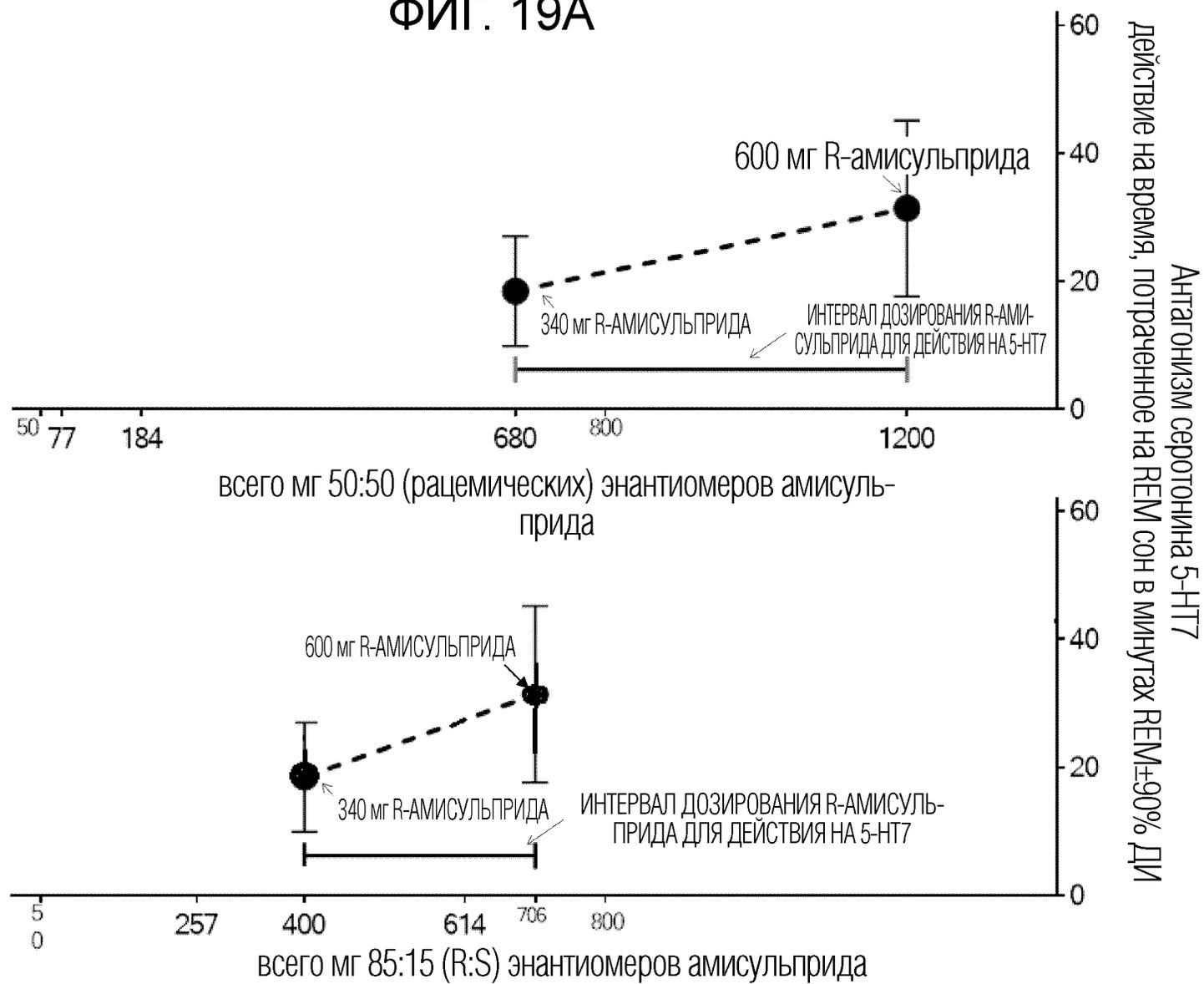
38/70

ФИГ. 18А

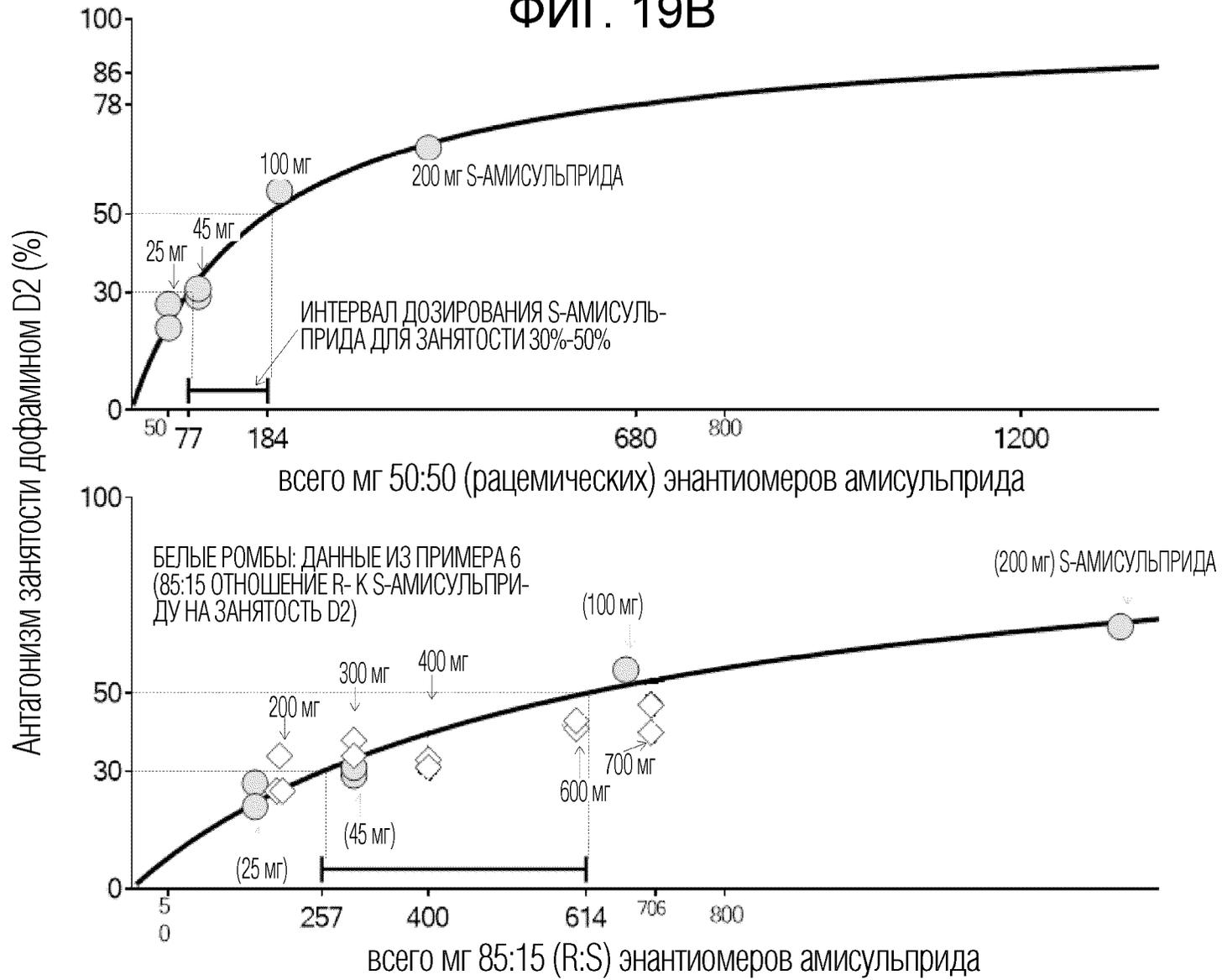


ФИГ. 18В

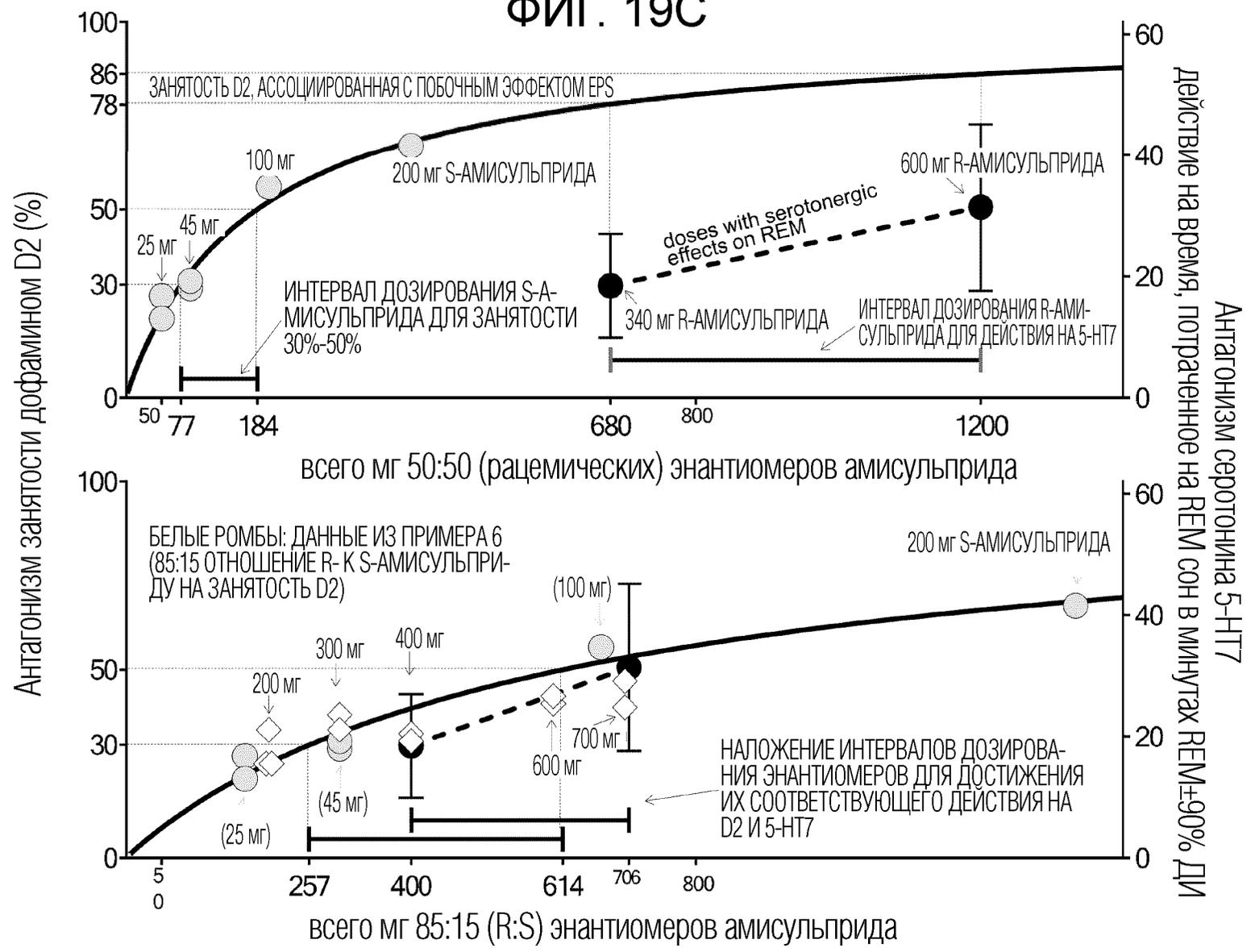
ФИГ. 19А

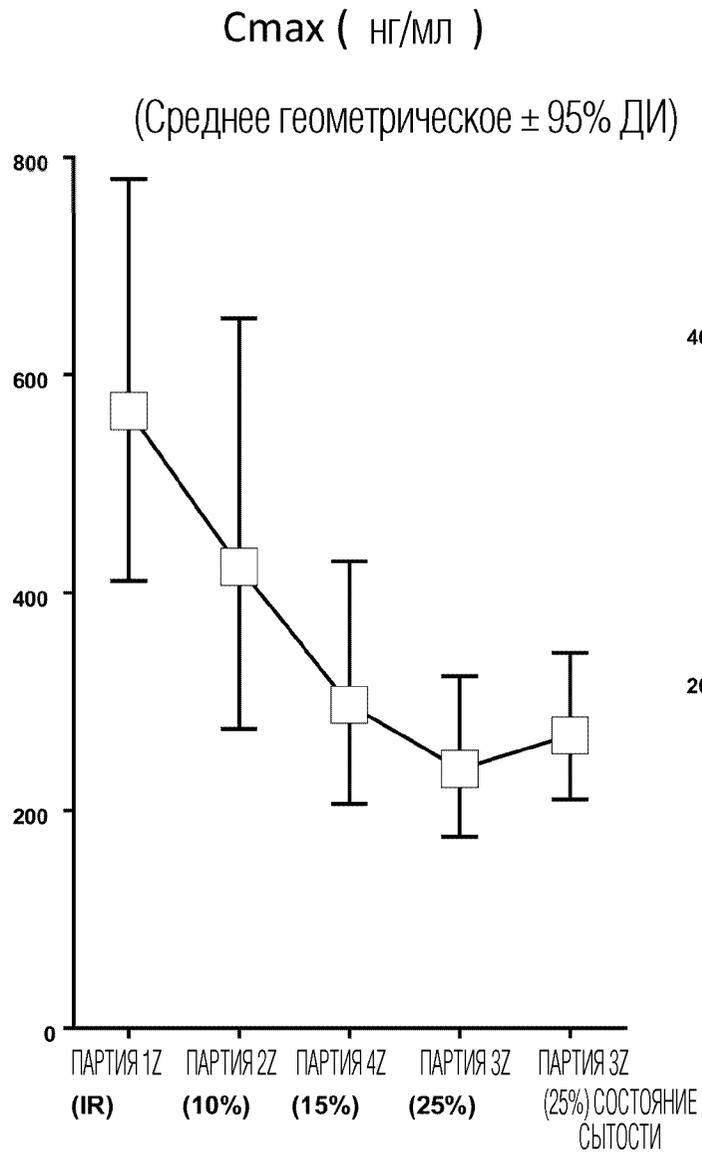


ФИГ. 19В

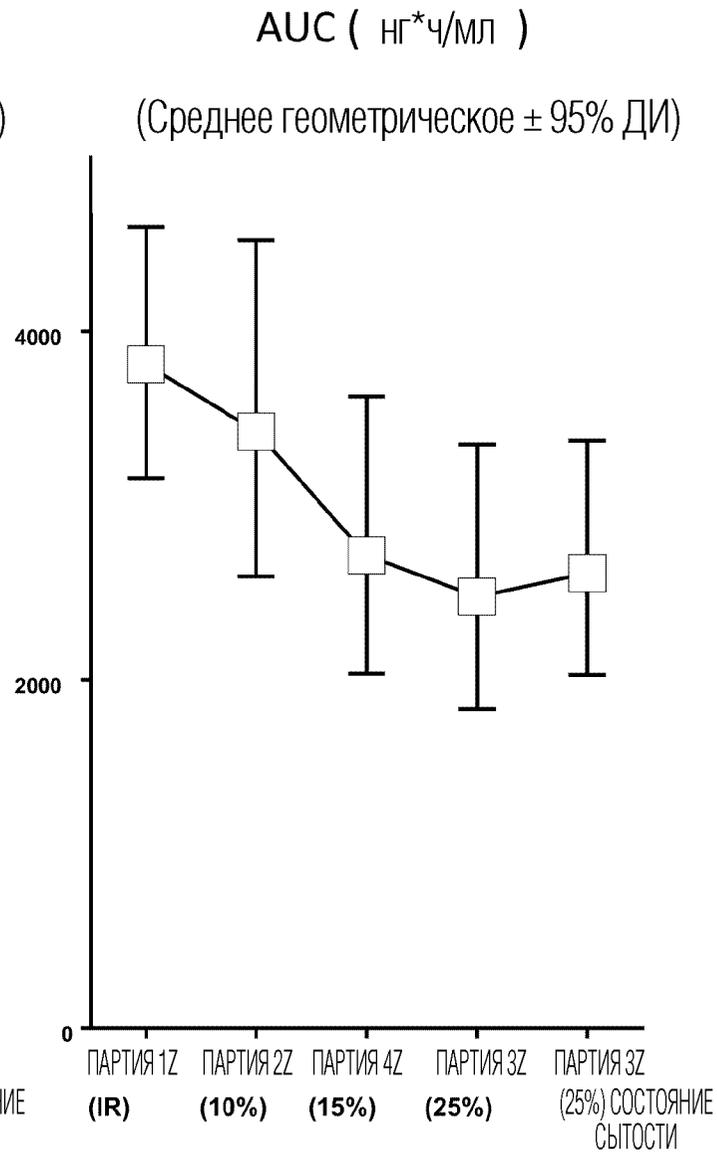


ФИГ. 19С

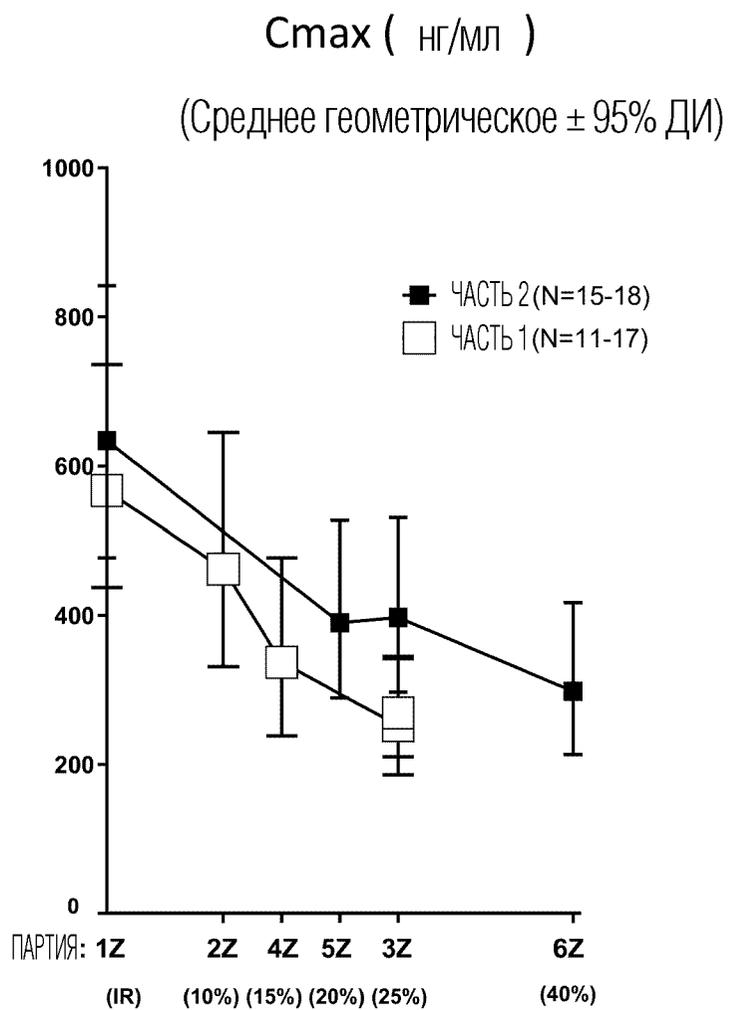




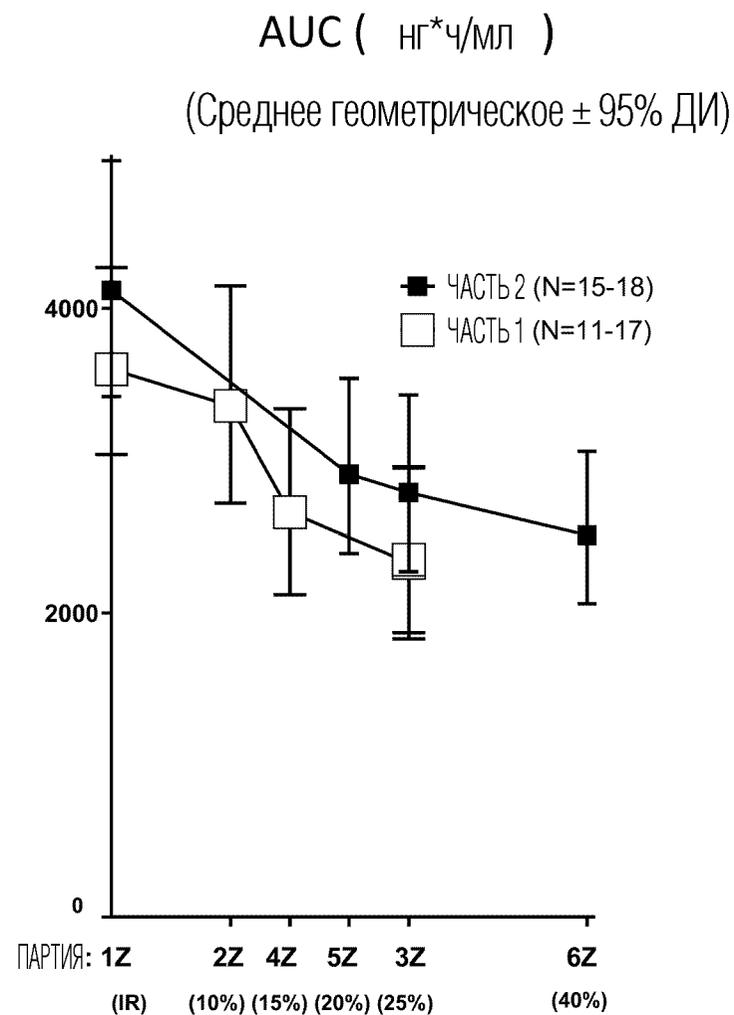
**ФИГ. 20А**



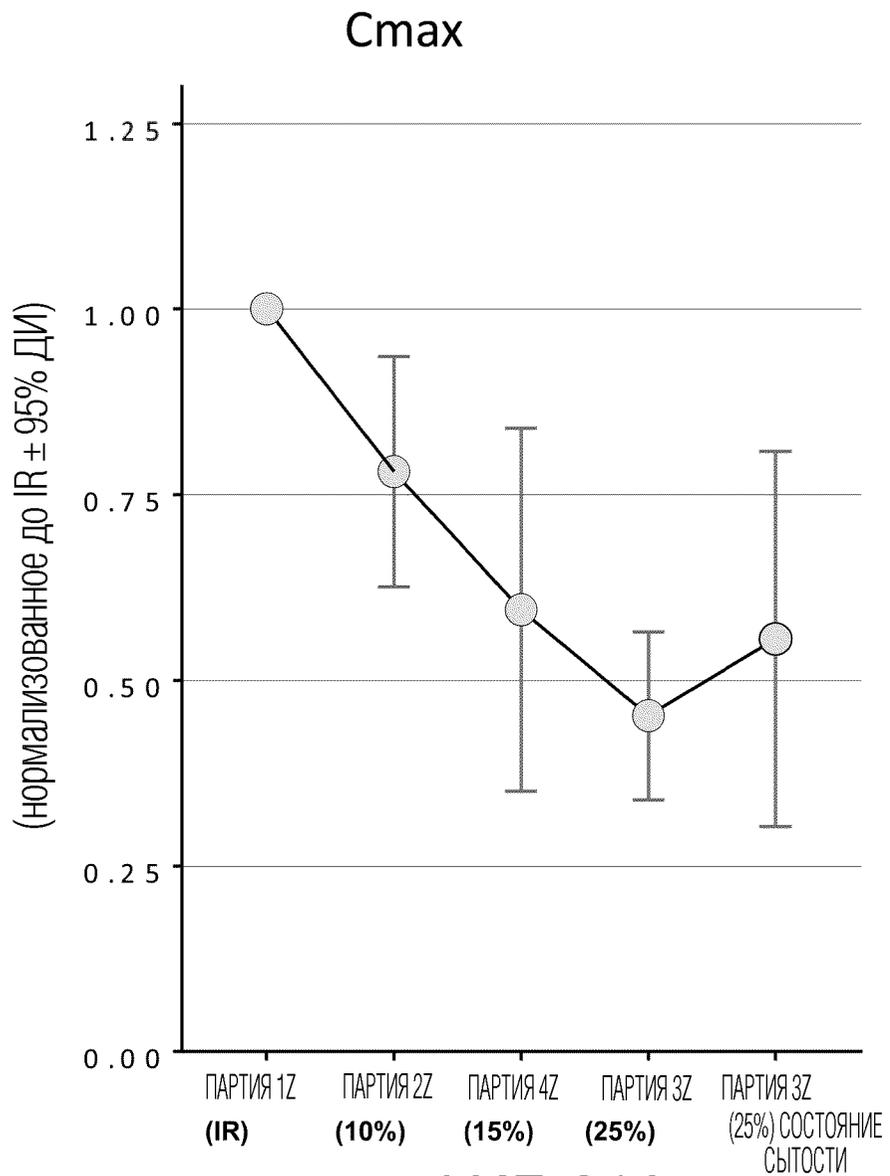
**ФИГ. 20В**



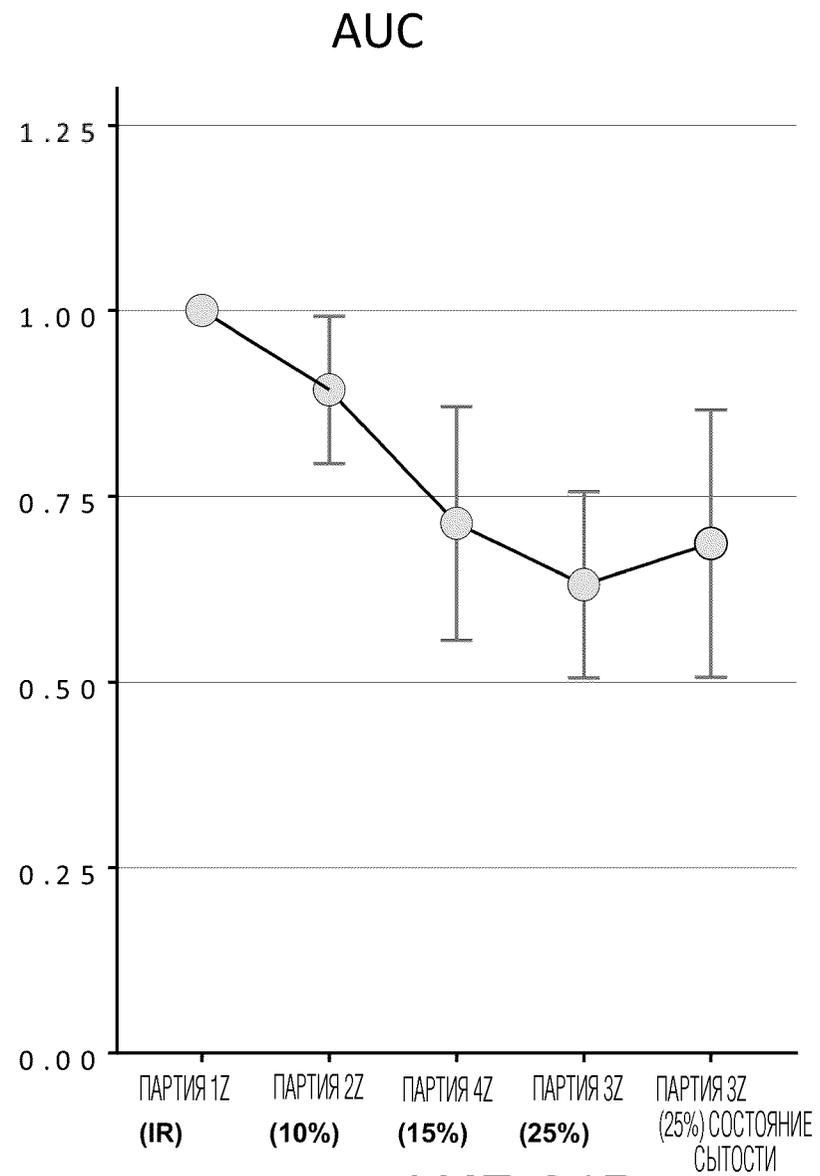
ФИГ. 20С



ФИГ. 20D

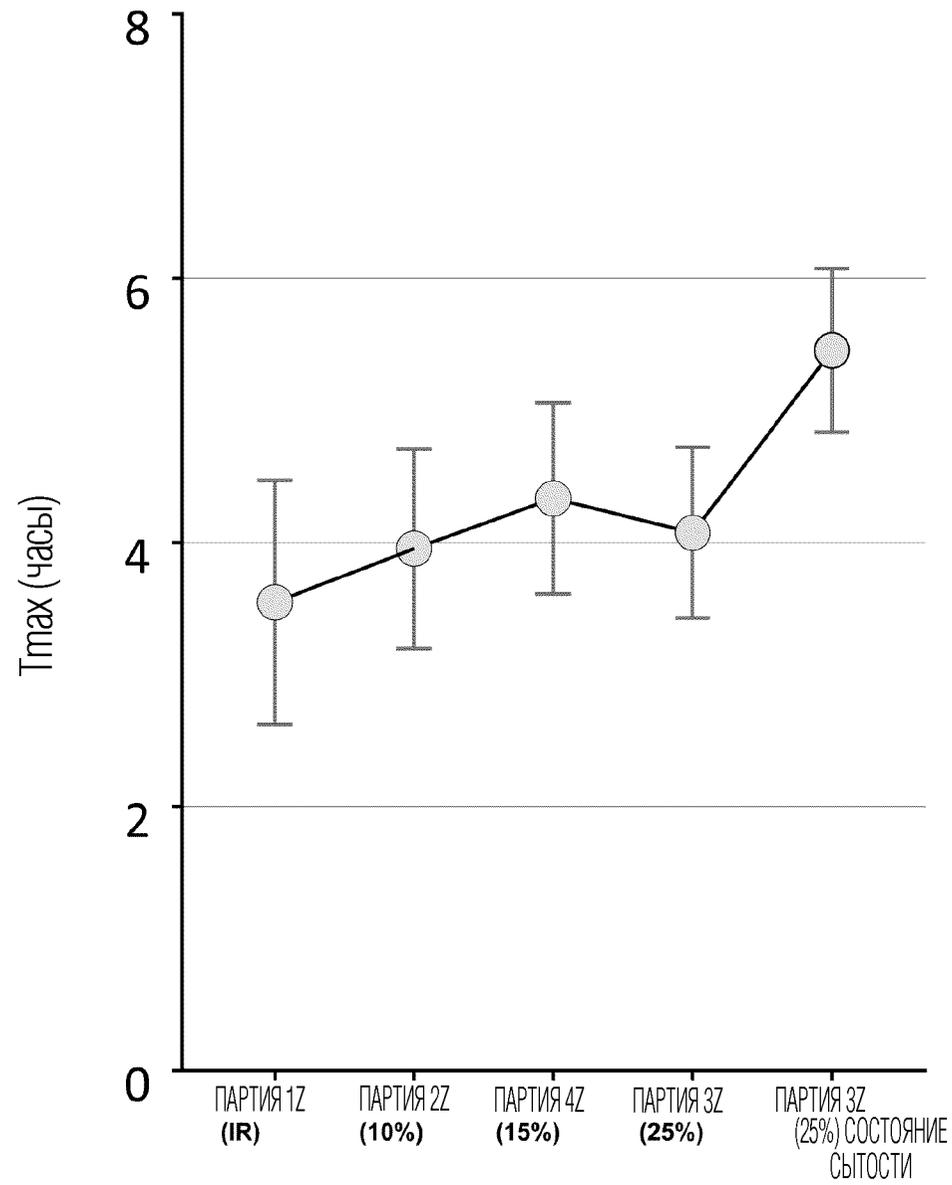


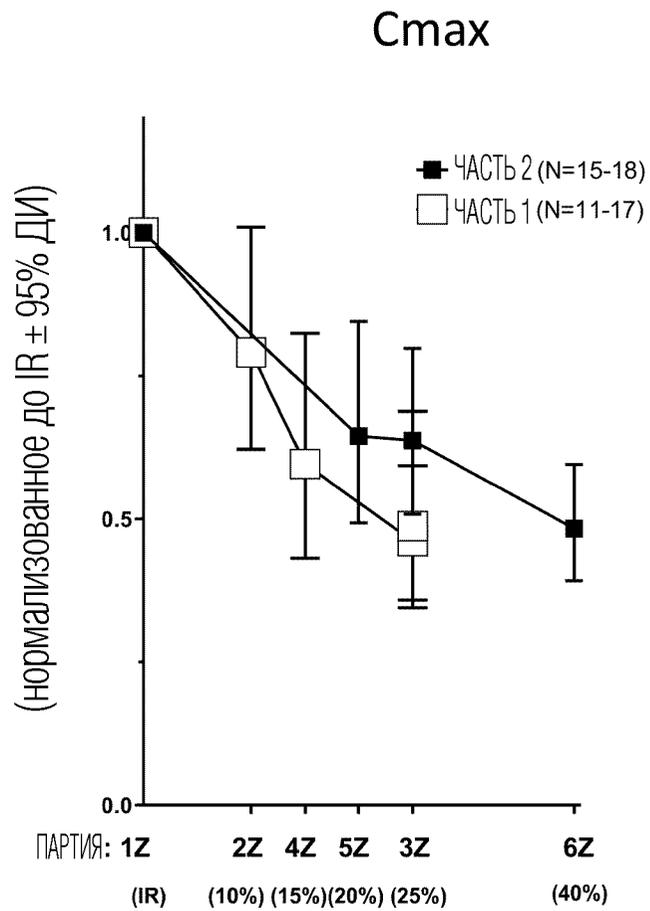
ФИГ. 21А



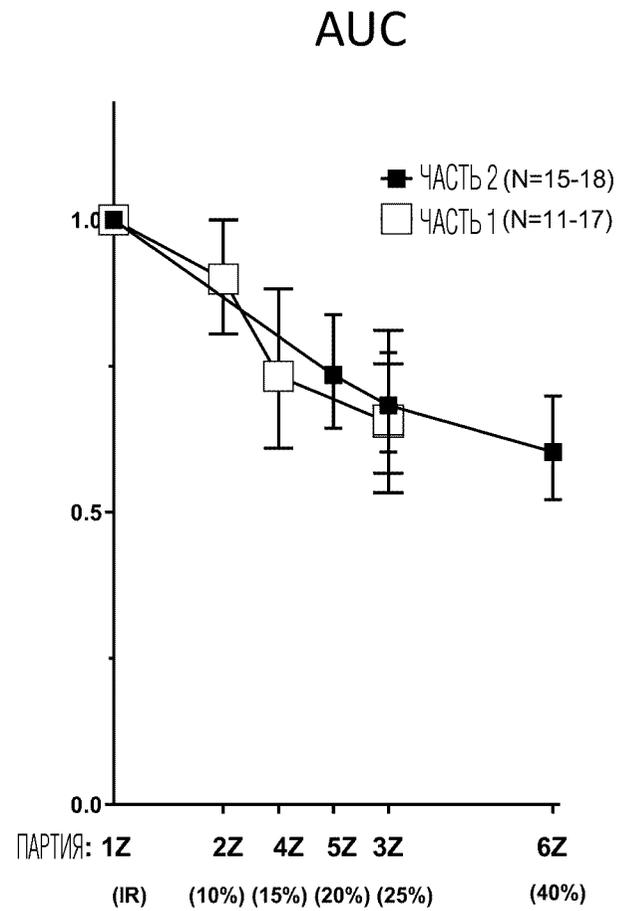
ФИГ. 21В

ФИГ. 21С

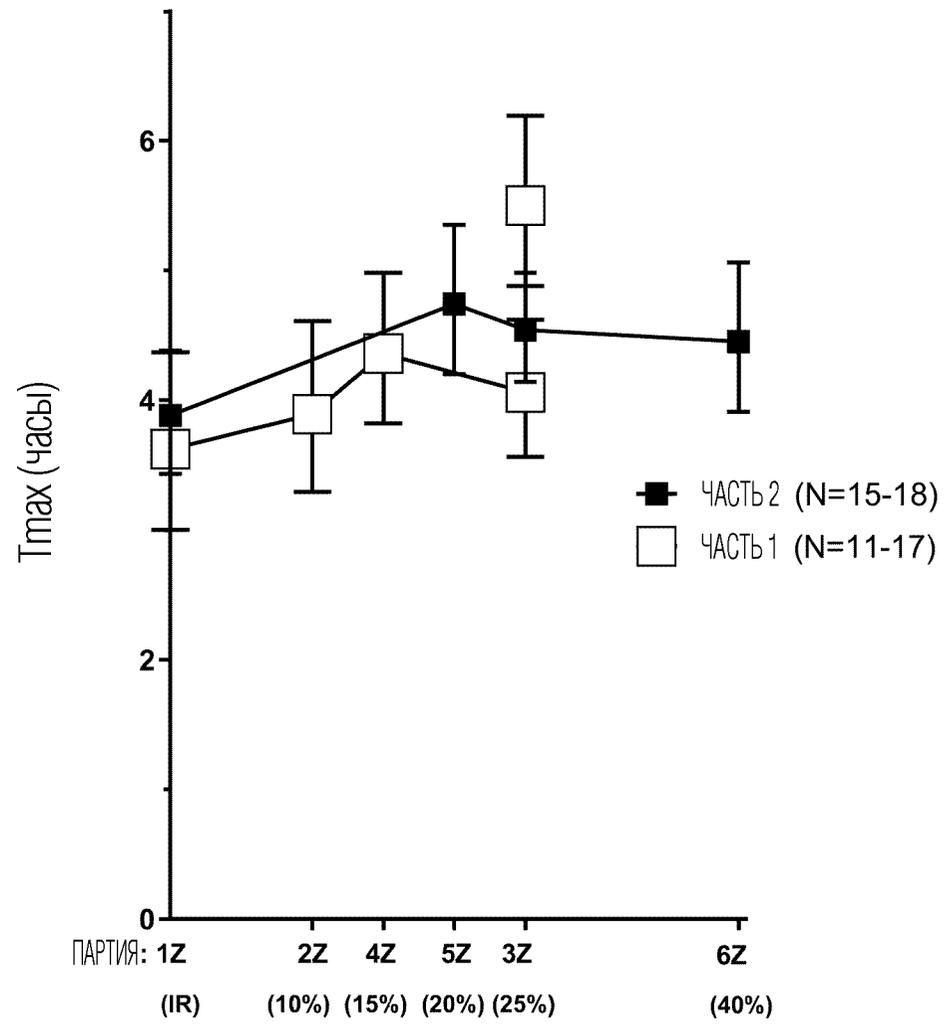




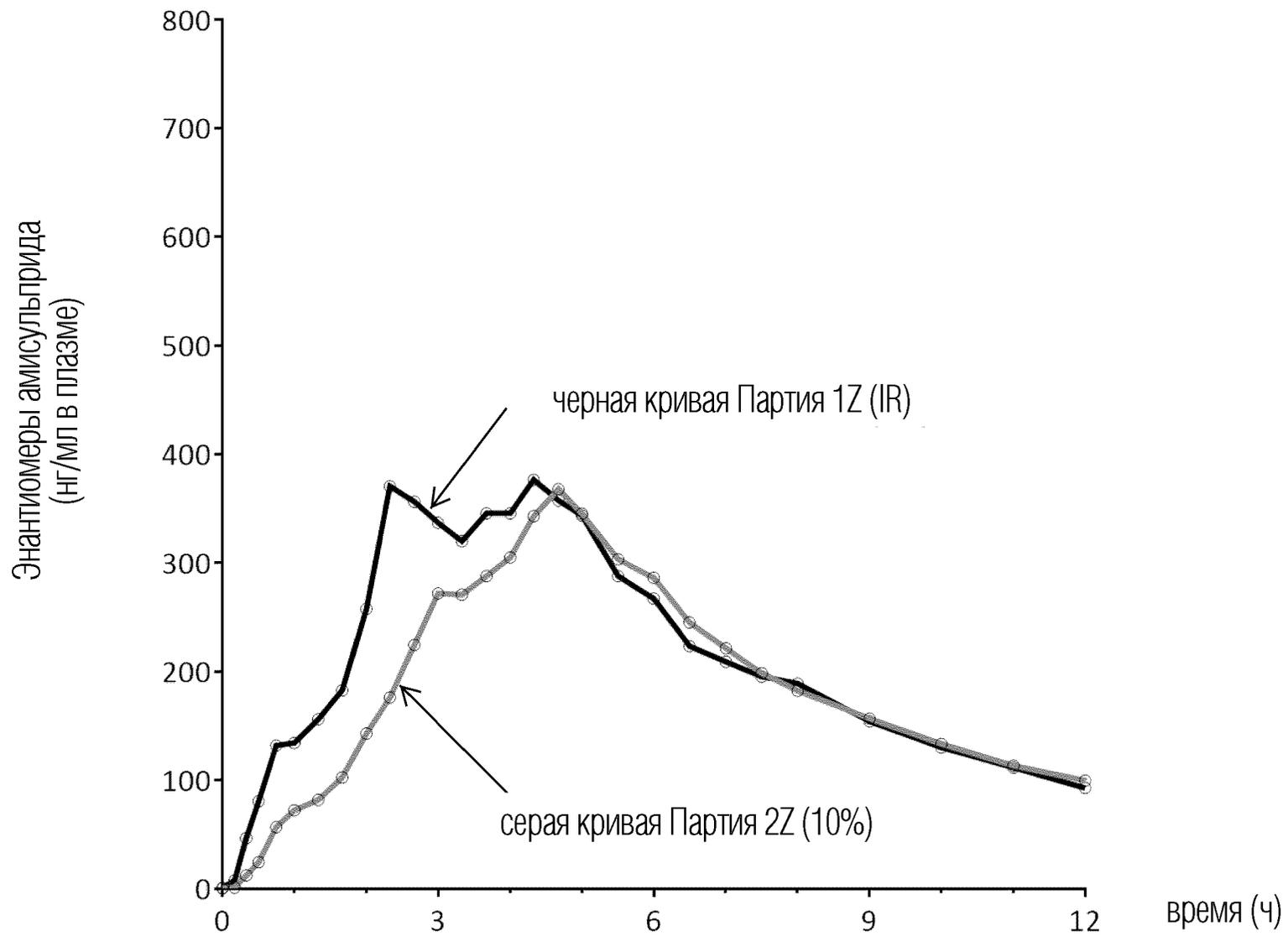
ФИГ. 21D



ФИГ. 21E

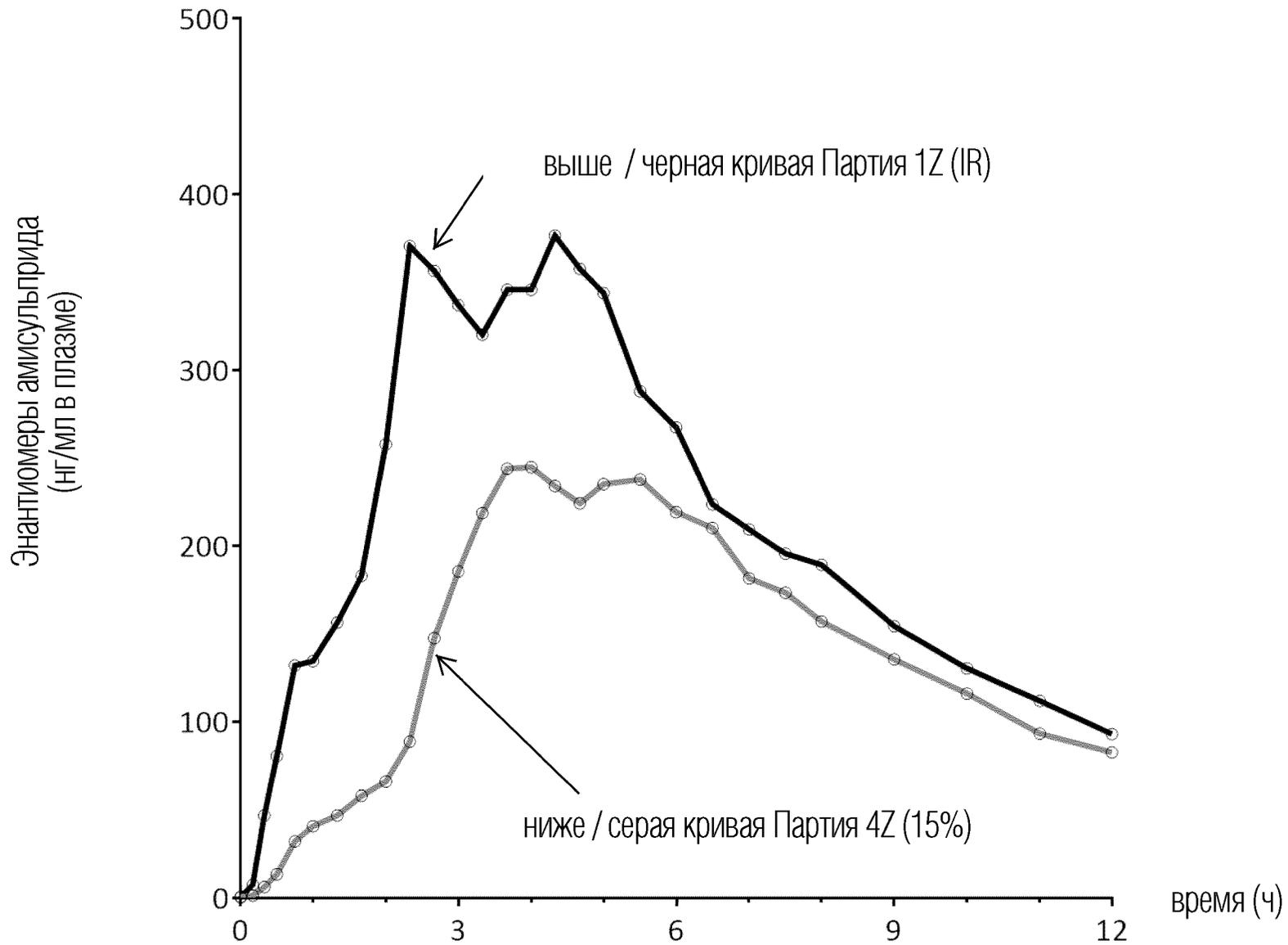


ФИГ. 21F

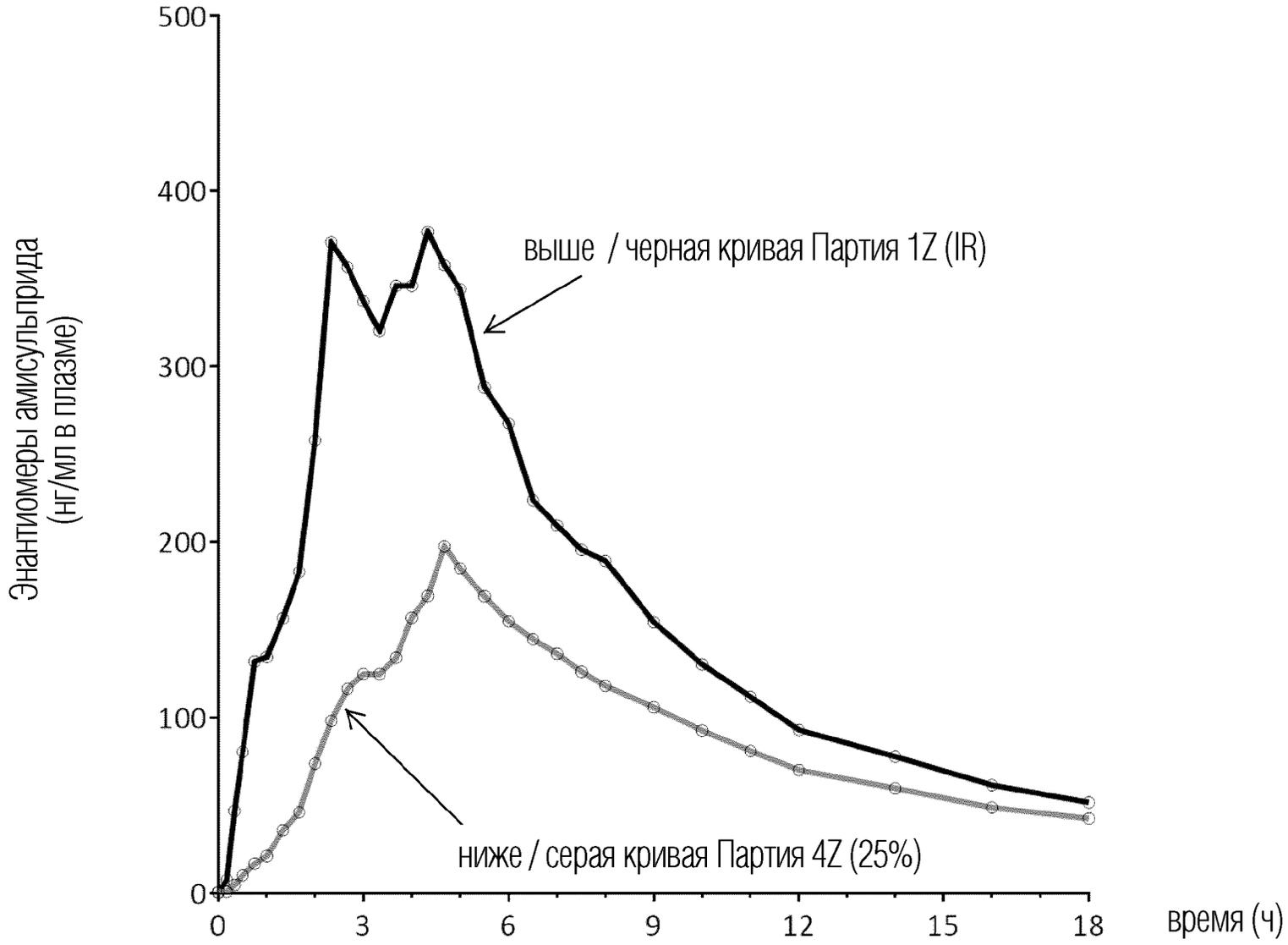


ФИГ. 22А

49/70

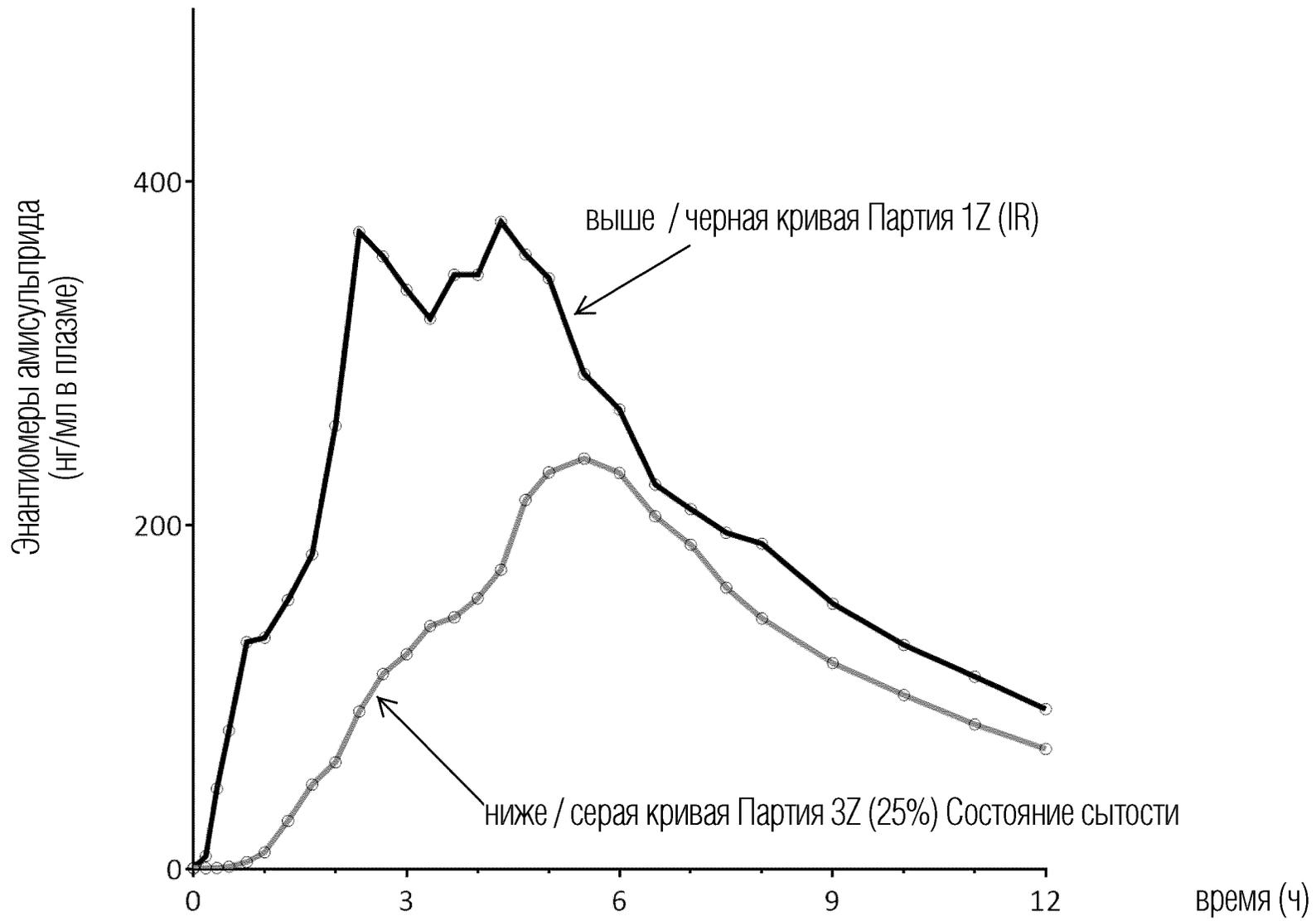


ФИГ. 22В



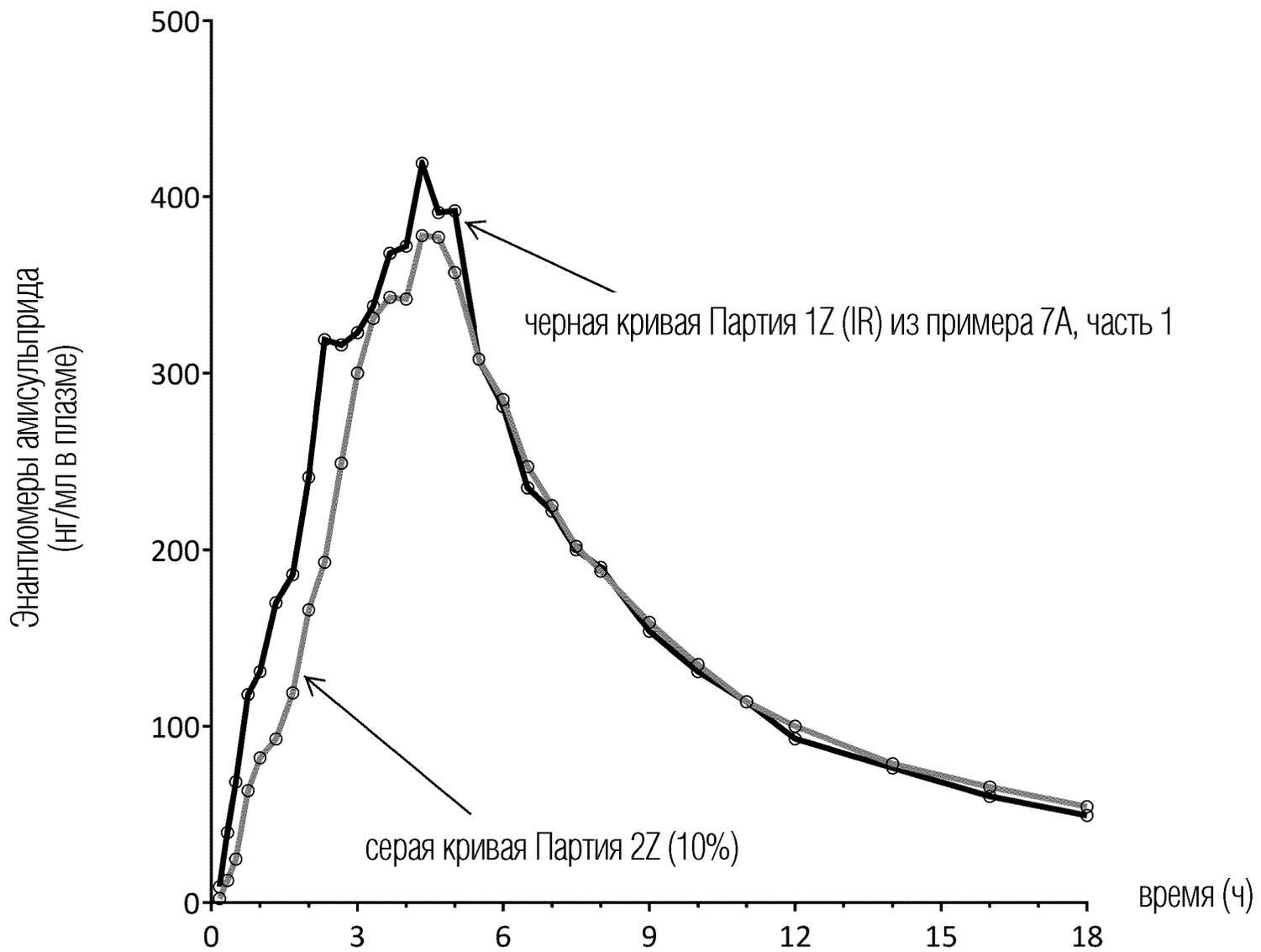
ФИГ. 22С

51/70



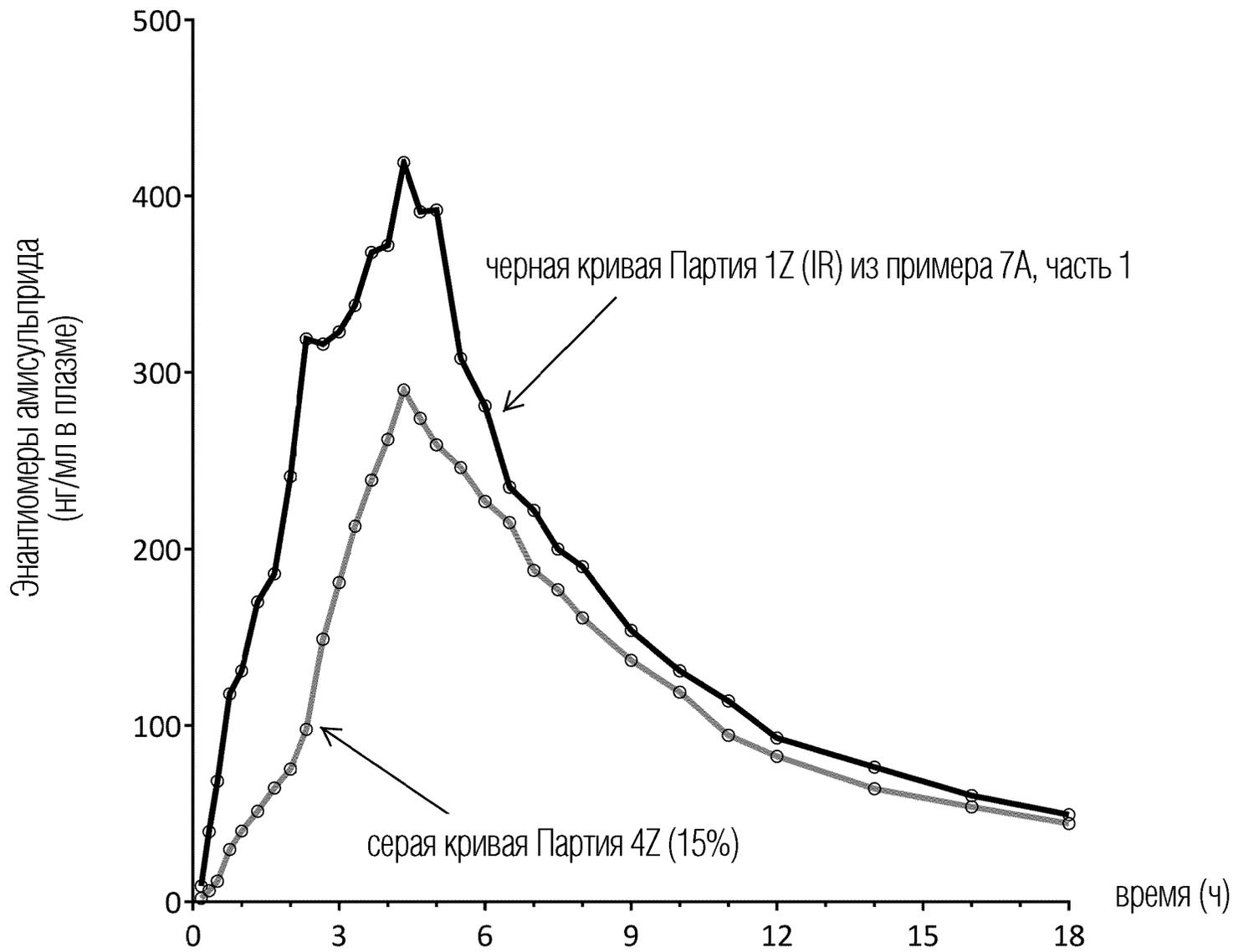
ФИГ. 22D

52170



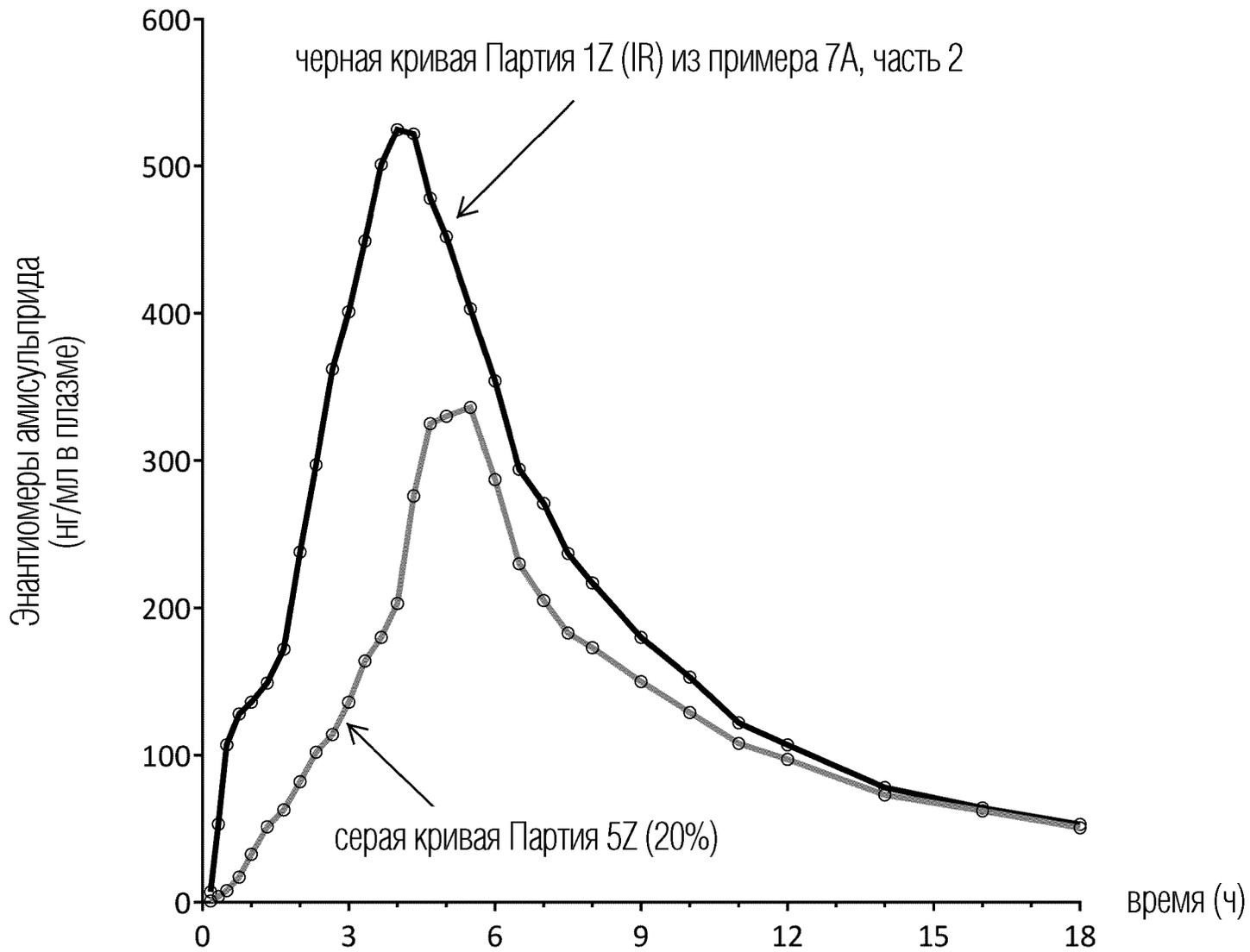
ФИГ. 22Е

53/70



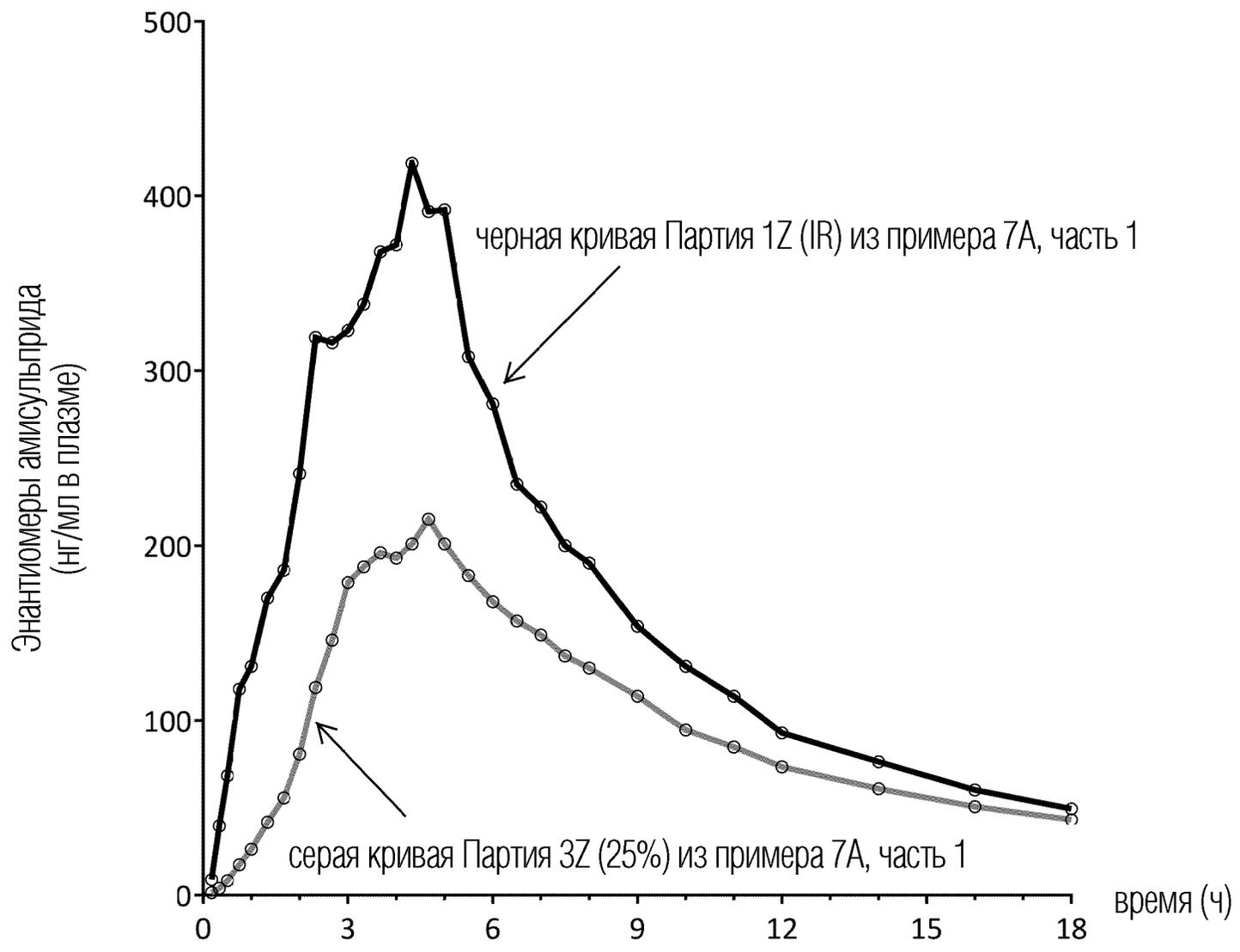
ФИГ. 22F

54/70



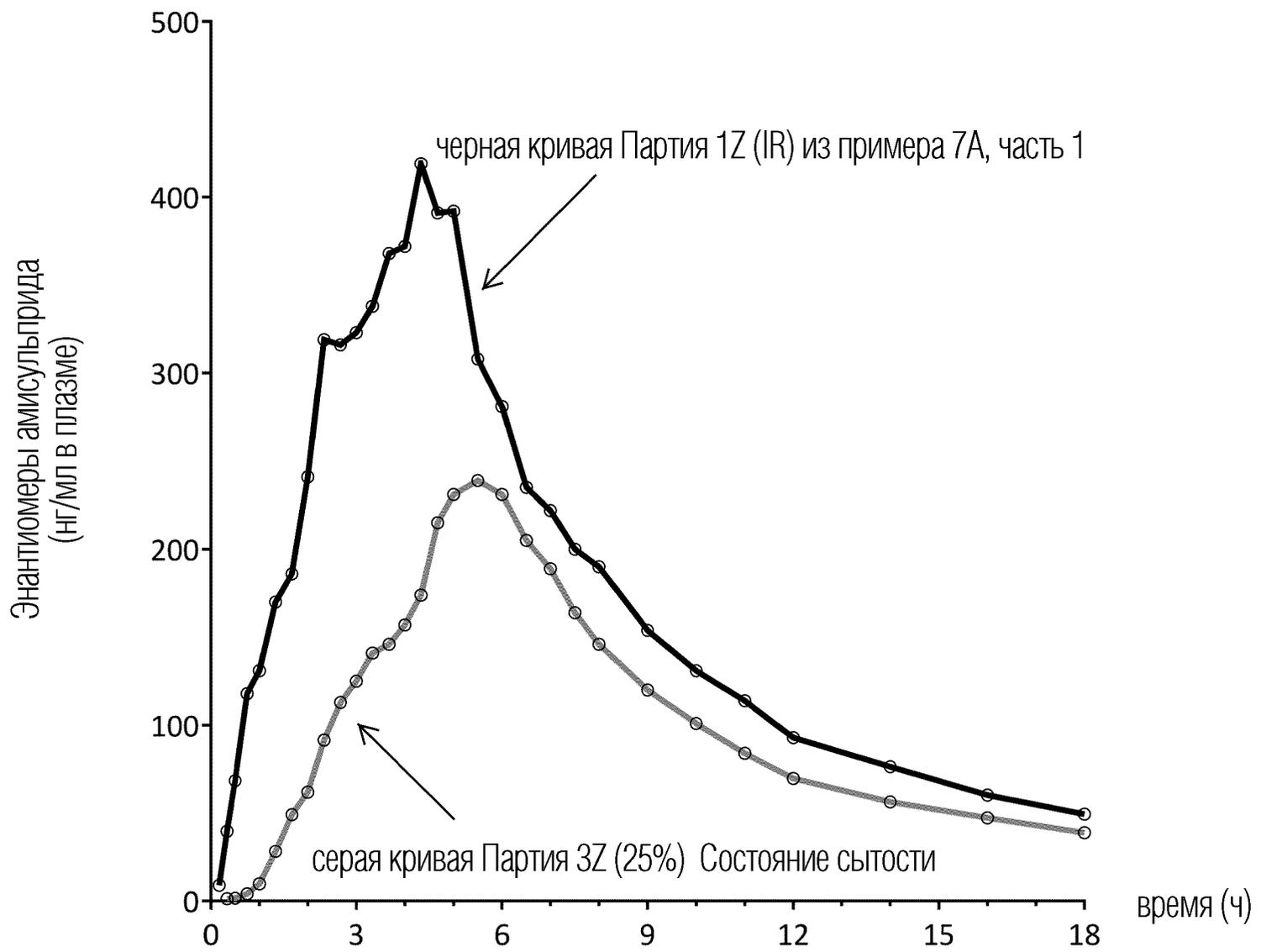
55/70

ФИГ. 22G



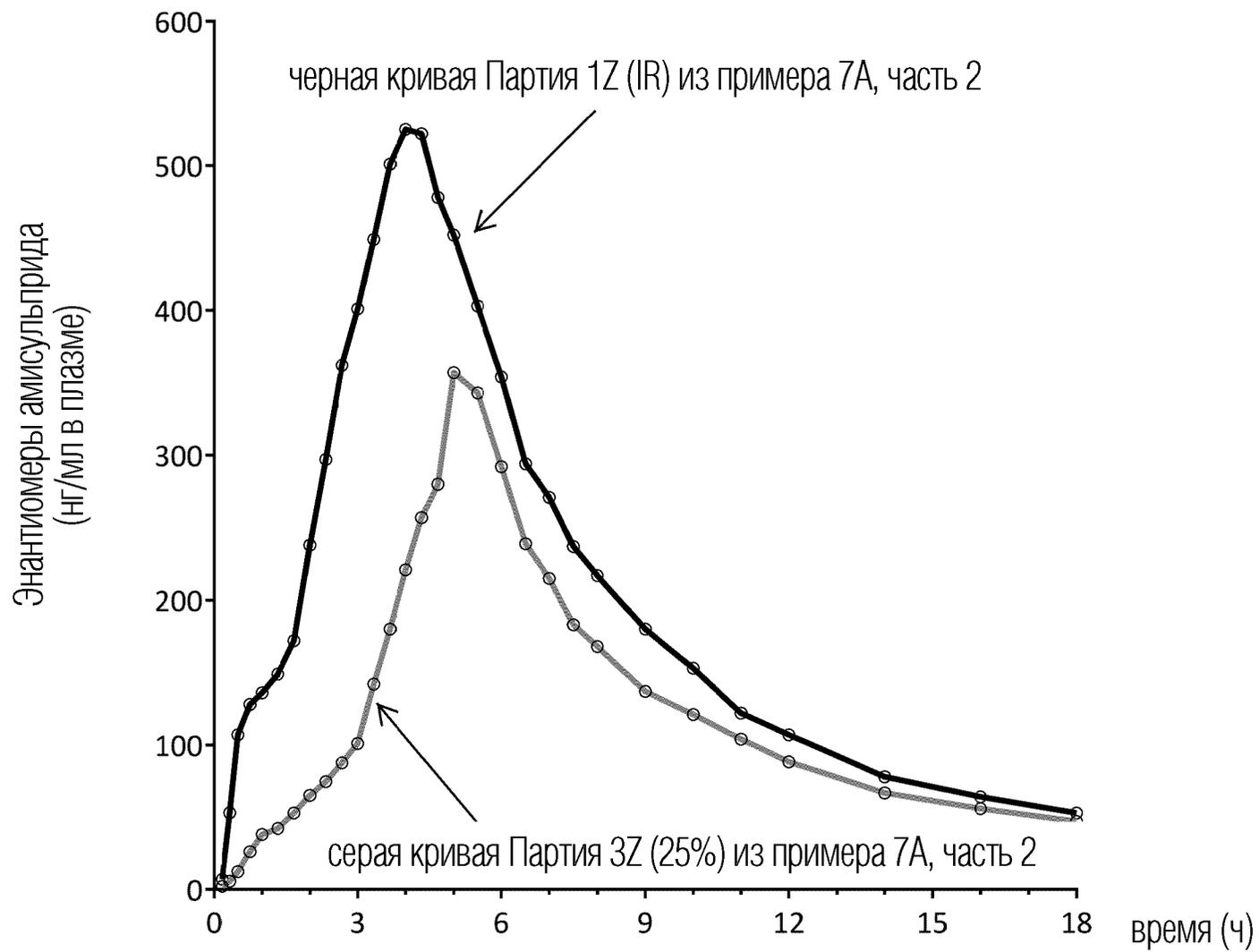
ФИГ. 22Н

56/70



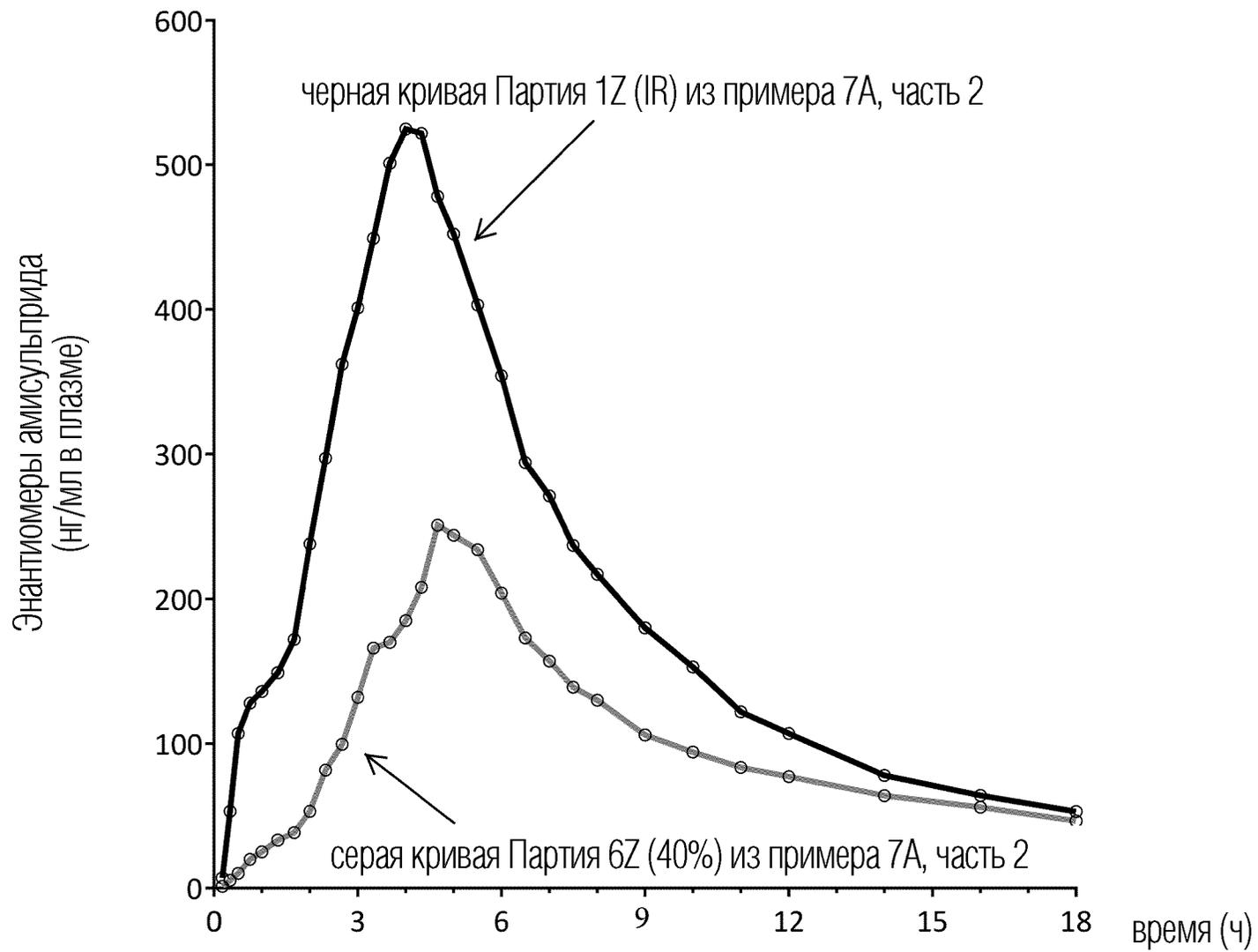
ФИГ. 221

57170

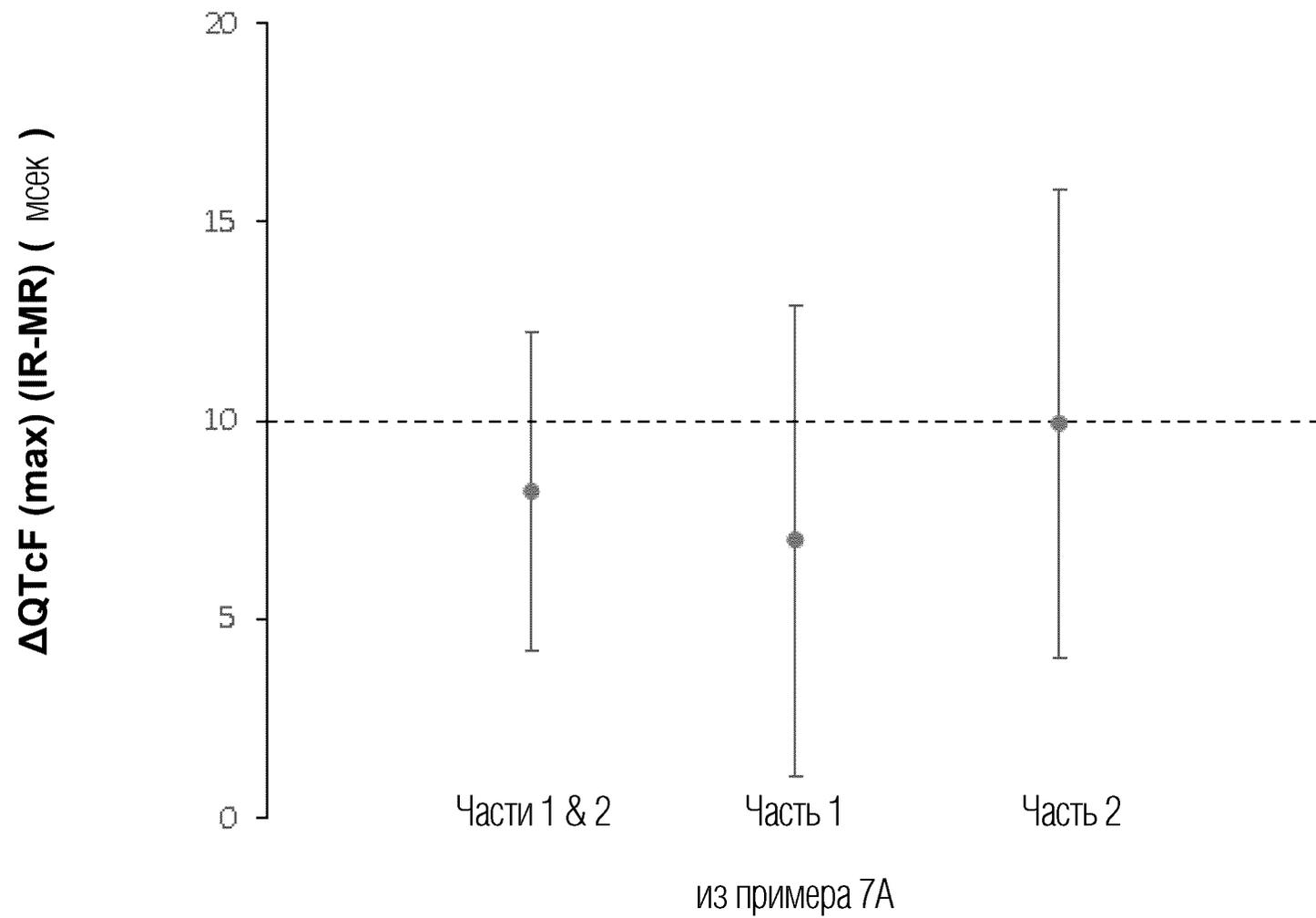


ФИГ. 22J

58/70



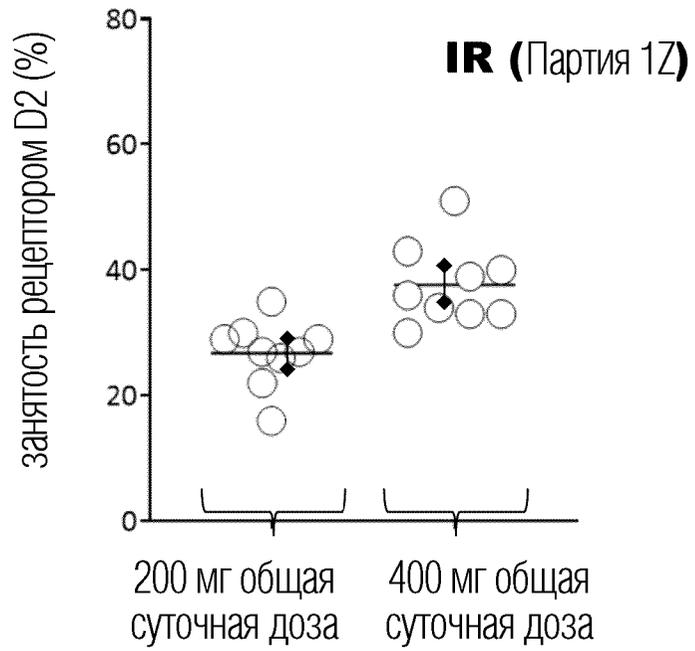
ФИГ. 22К



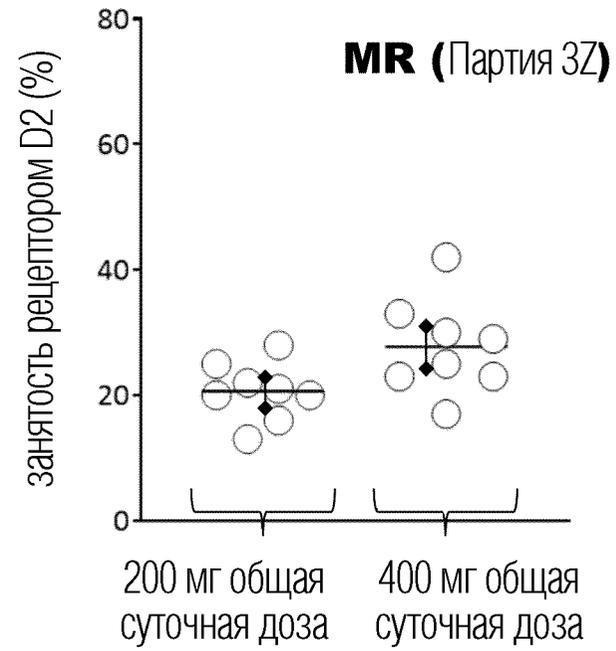
60/70

ФИГ. 23

27.5±1 часов  
После 1 дозы

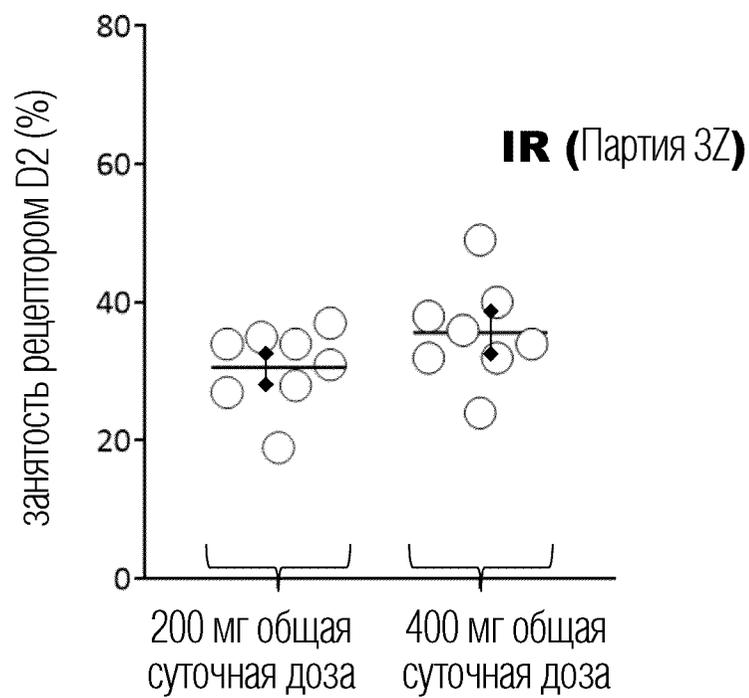


ФИГ. 24А

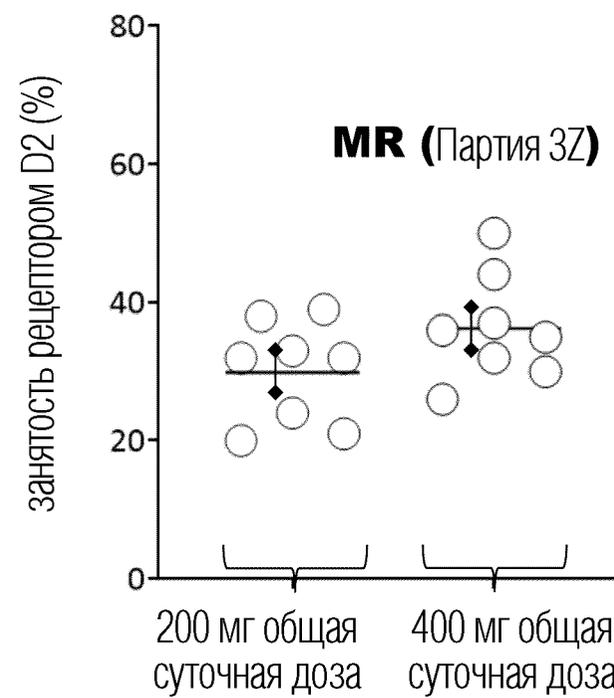


ФИГ. 24В

27.5±1 часов  
После 7 дозы

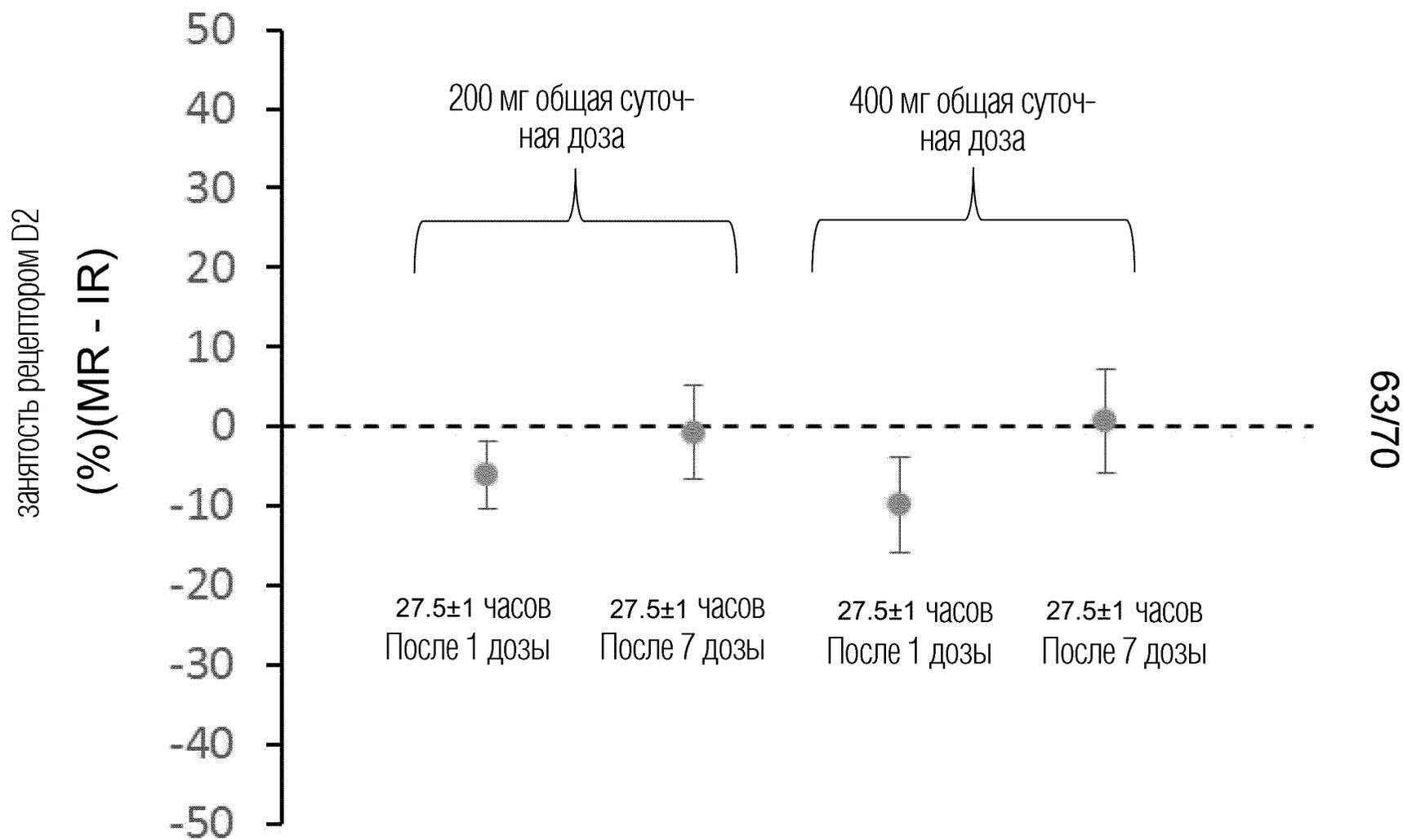


ФИГ. 24С

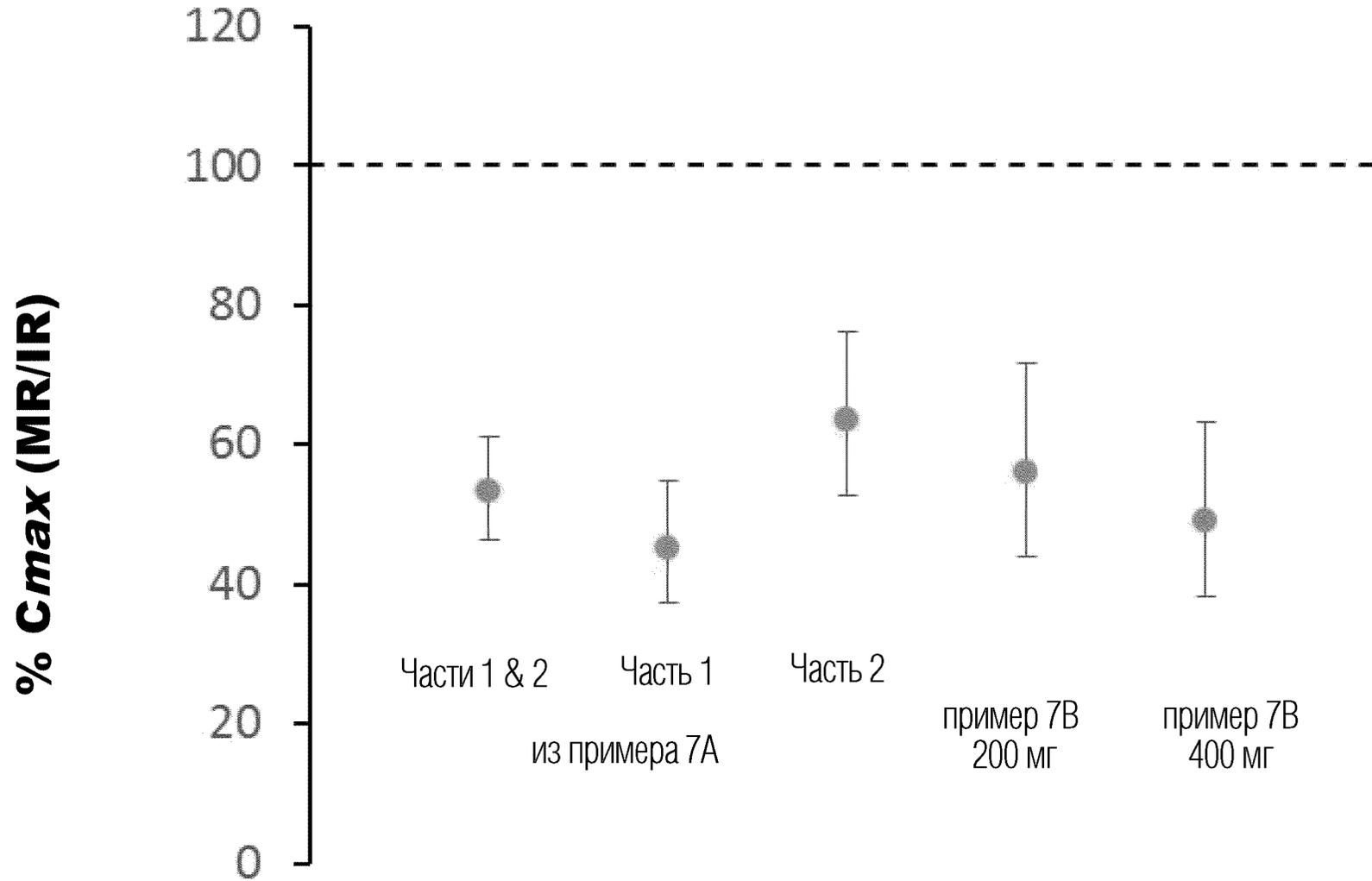


ФИГ. 24D

62/70

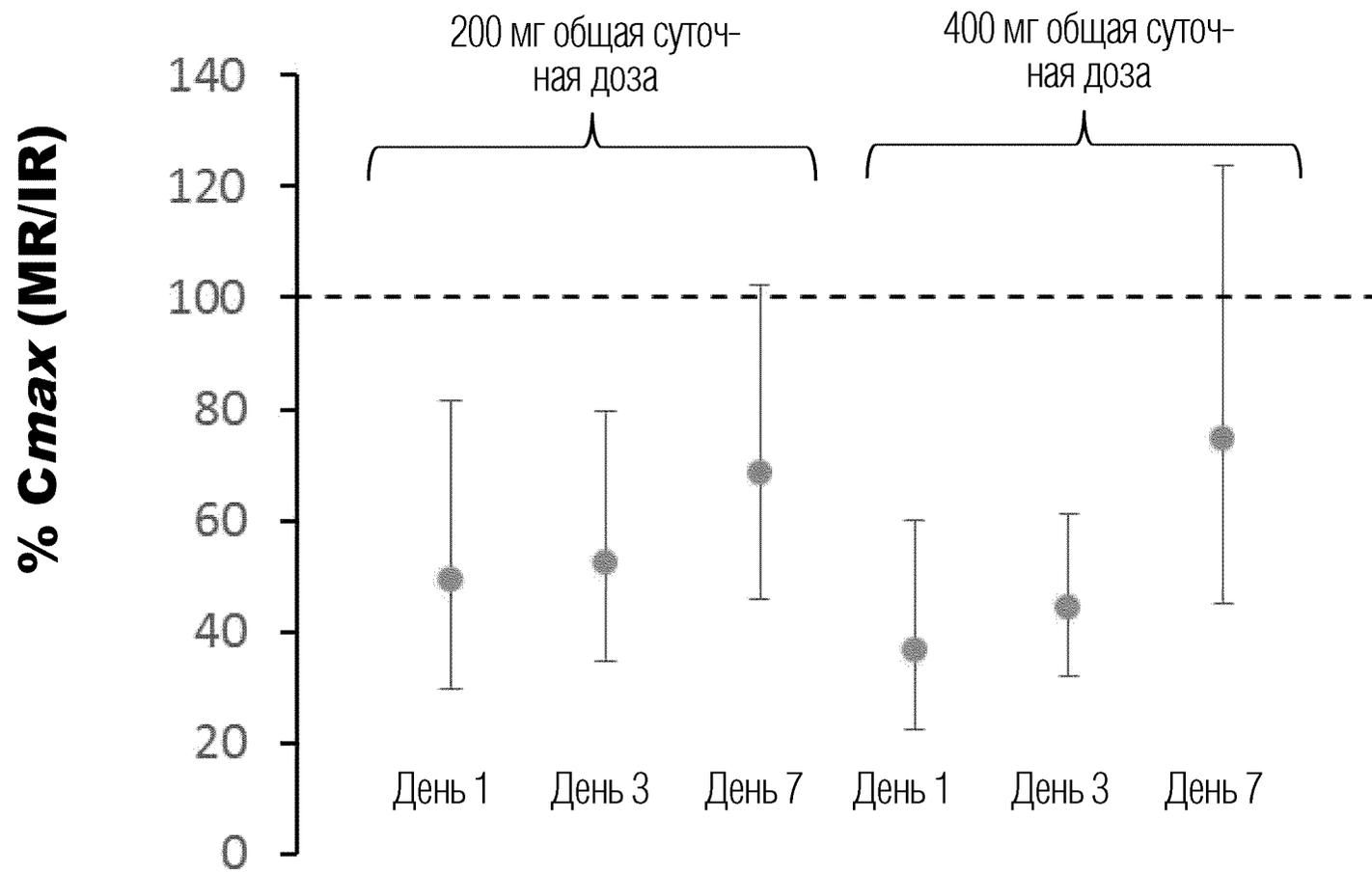


ФИГ. 25



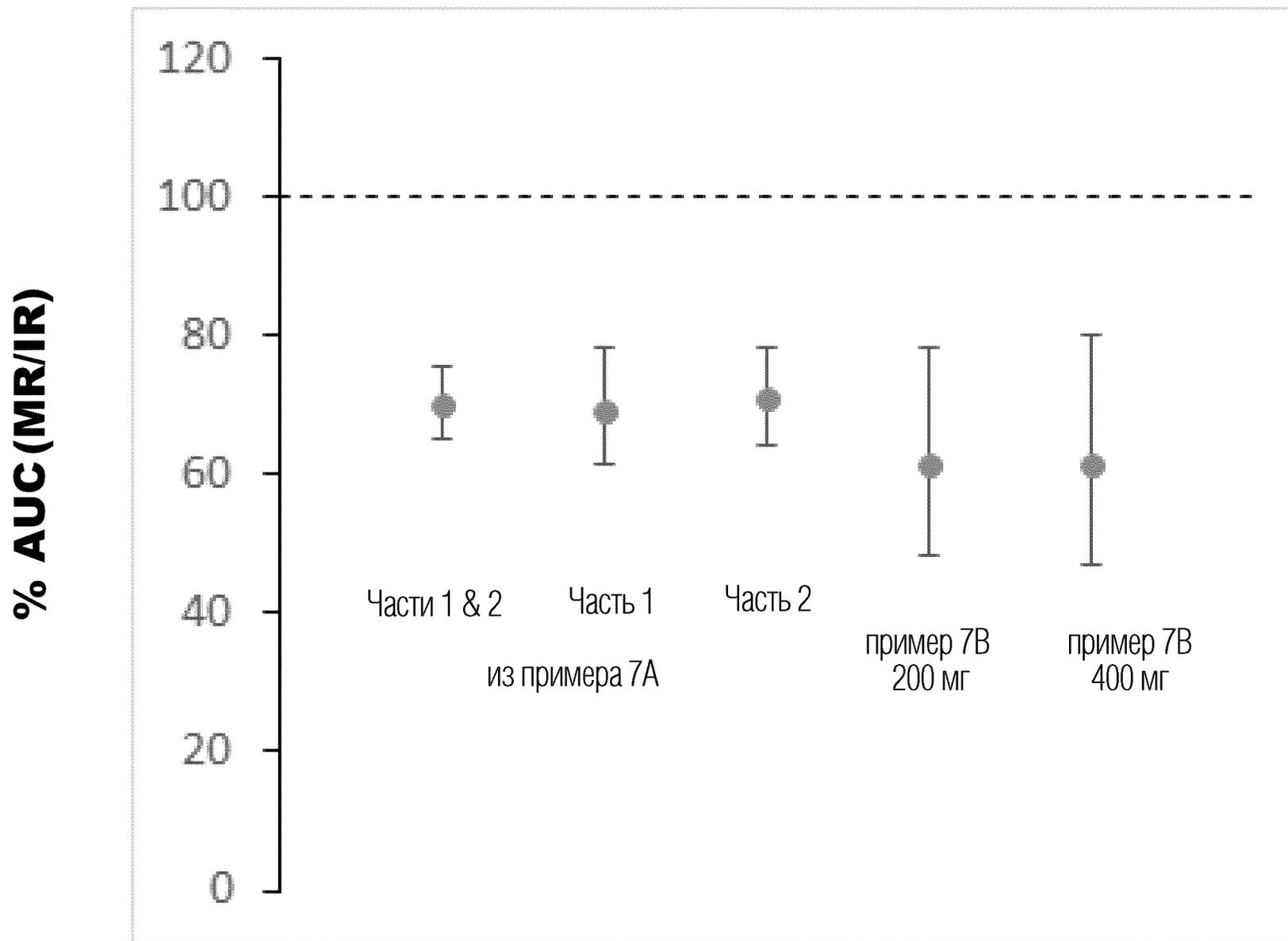
64/70

ФИГ. 26А



65/70

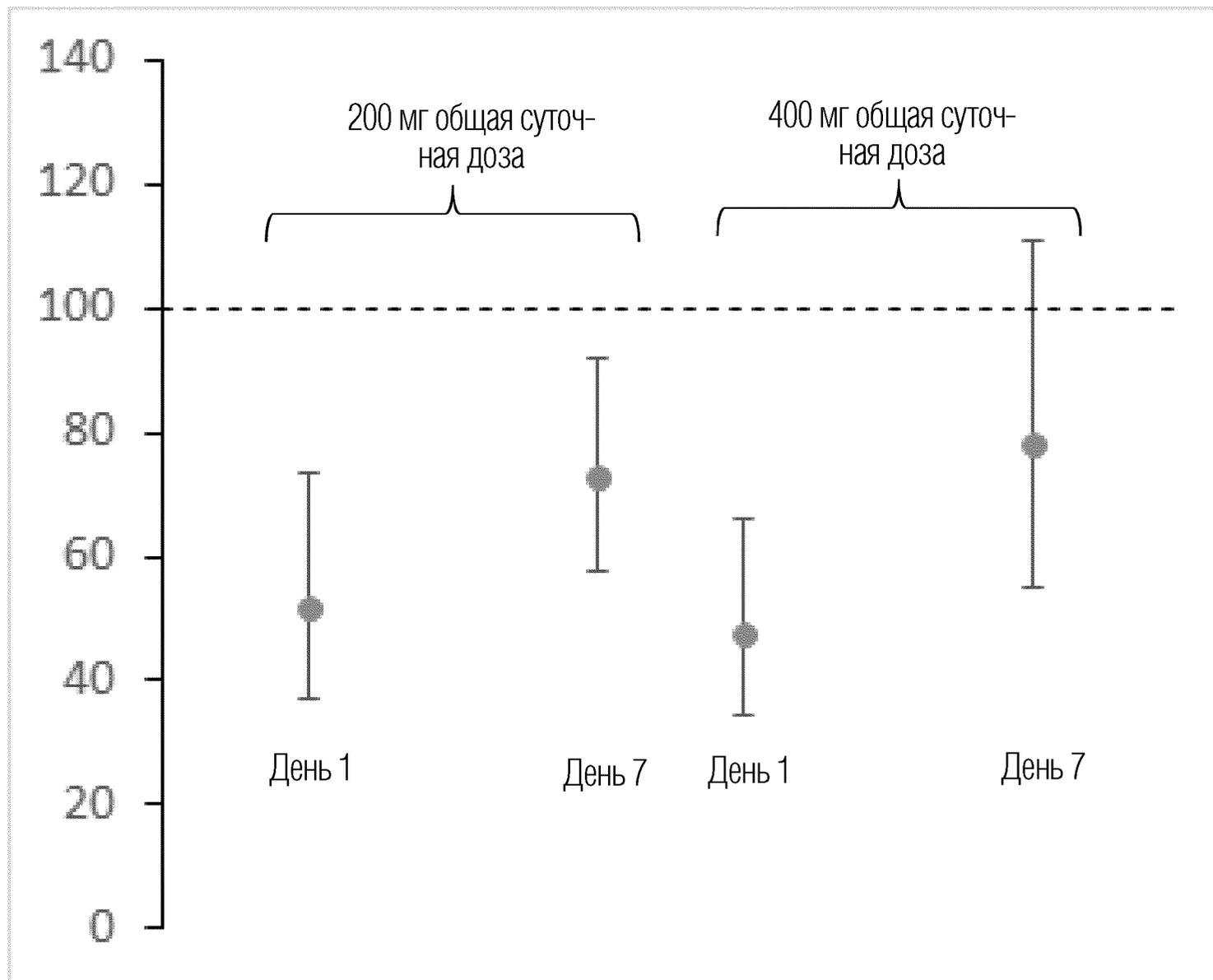
ФИГ. 26В



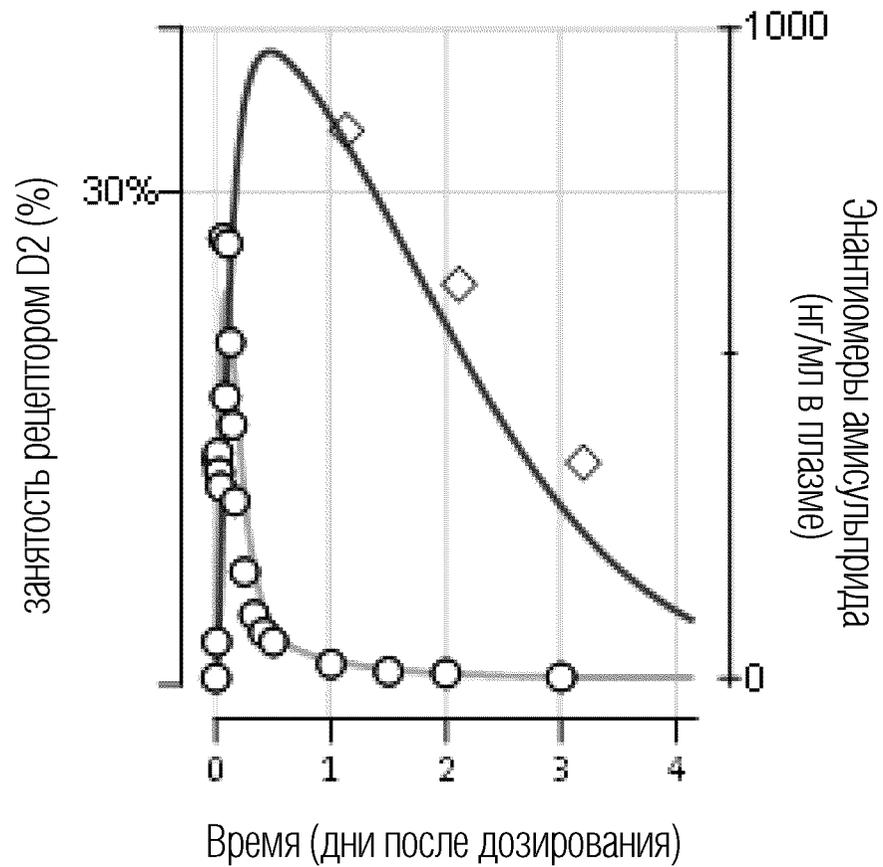
66/70

ФИГ. 27А

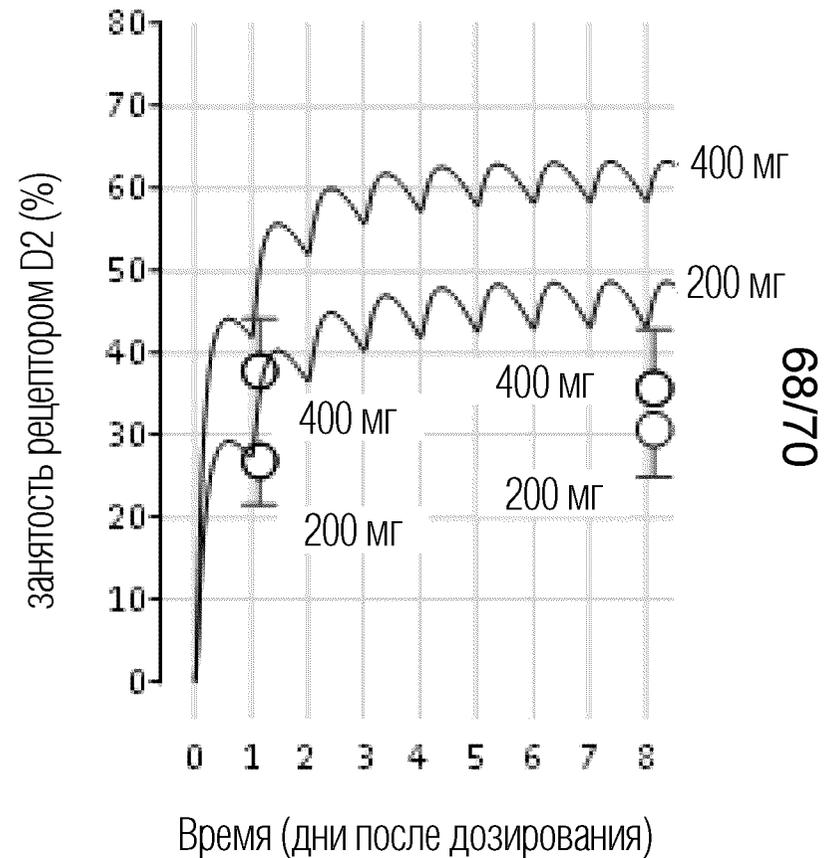
ФИГ. 27В



67/70

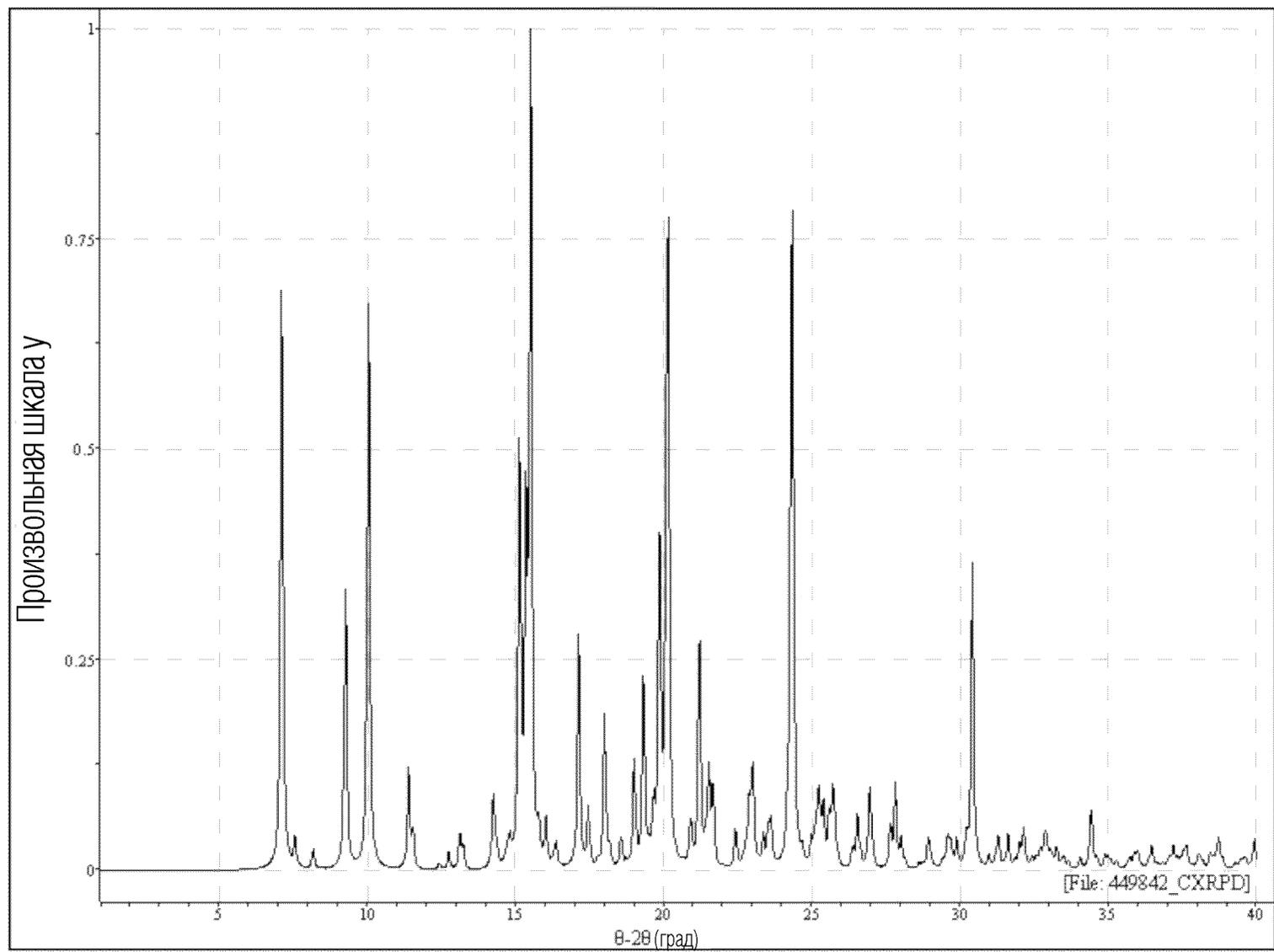


ФИГ. 28А



ФИГ. 28В

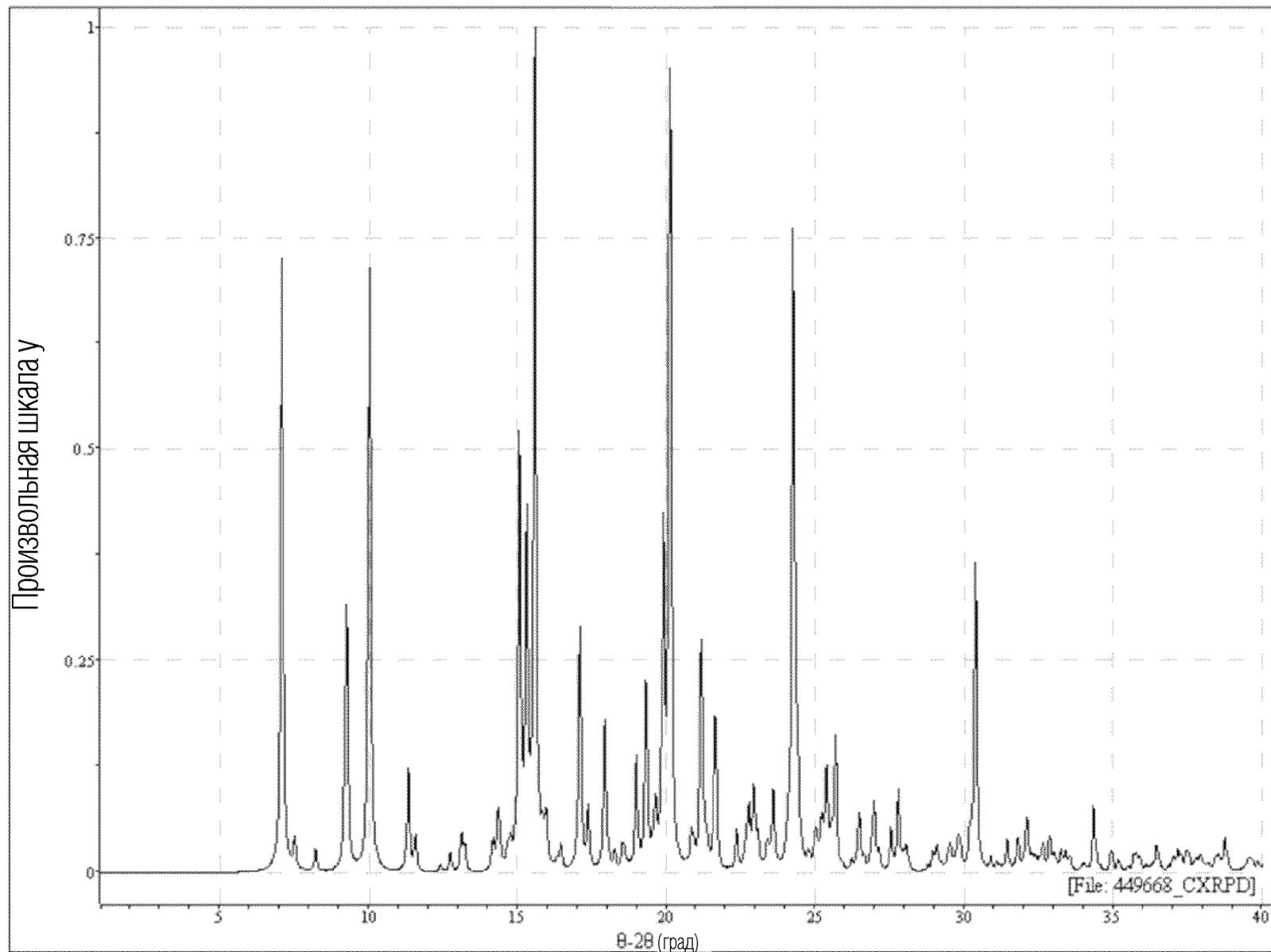
68/70



ФИГ. 29

69/70

ФИГ. 30



70/70