

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042977**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.12

(21) Номер заявки
201991943

(22) Дата подачи заявки
2018.02.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ III ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДРУГИХ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

(31) 62/462,621; 62/526,393

(32) 2017.02.23; 2017.06.29

(33) US

(43) 2020.02.21

(86) PCT/EP2018/054221

(87) WO 2018/153887 2018.08.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Сэнд Майкл Стивен (US), Розенброк
Хольгер, Джованни Риккардо, Адати
Масаси, Бетцемайер Бодо, Бродманн
Тобиас, Камата Такаюки, Кавабата
Ёхэй, Ито Масанори, Маркарт
Даниэль Йенс, Накатани Манабу,
Вергманн Ульрике (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) WO-A1-2009121919
WO-A1-2010112437
WO-A1-2017019724
WO-A1-2017019723
WO-A1-2013110768

042977 B1

(57) Настоящее изобретение относится к применению соединения III для лечения заболеваний шизофренического спектра и других психотических расстройств, таких как синдром ослабленного психоза, первых приступов этих заболеваний, таких как первый эпизод психоза (FEP), рецидивов этих заболеваний, таких как уменьшение/предотвращение/задержка рецидива у пациентов с шизофренией (REX), а также суицидальных мыслей как симптома шизофрении.

042977 B1

Настоящее изобретение относится к применению соединения III для лечения заболеваний шизофренического спектра и других психотических расстройств, первых приступов этих заболеваний, таких как первый эпизод психоза (FEP), рецидивов этих заболеваний, таких как уменьшение рецидива у пациентов с шизофренией (REX).

Шизофренический спектр и другие психотические расстройства включают шизофрению, психоз, другие психотические расстройства и шизотипическое расстройство (личности). Кроме того, они включают бредовое расстройство, синдром ослабленного психоза, кратковременное психотическое расстройство, шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивного вещества/лекарственного средства, психотическое расстройство вследствие другого медицинского состояния, другой уточненный шизофренический спектр и другое психотическое расстройство, неутонченный шизофренический спектр и другое психотическое расстройство, кататонию, ассоциированную с другим психическим нарушением (спецификатор кататонии), и кататоническое расстройство вследствие другого медицинского состояния. Они определяются группой симптомов, включая бреды, галлюцинации, дезорганизованное мышление (речь), грубо дезорганизованное или аномальное моторное поведение (включая кататонию), суицидальные мысли или негативные симптомы (т.е. ослабленное выражение эмоций или безволие), такие как ангедония и социальная самоизоляция. Суицидальное поведение иногда развивается как реакция на императив галлюцинаций причинить ущерб себе или другим.

Первый приступ психоза представляет собой первый раз, когда особа переживает психотический эпизод.

Шизофрения представляет собой хроническое, тяжелое расстройство с нарушением мозговой деятельности с потерей трудоспособности, поражающее приблизительно один процент населения во всем мире. Шизофрения в равной степени поражает и женщин, и мужчин. Она встречается в сходных масштабах во всех этнических группах во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении шизофрении в течение последних десятилетий, заболевание остается связанным с неблагоприятными исходами. Эти неблагоприятные исходы частично обусловлены поздней идентификацией и вмешательством в течение заболевания, таким образом еще усложняя попытки его реверсии.

В Global Burden of Disease Study 2000, опубликованном в отчете Всемирной Организации здравоохранения в 2001 г, шизофрения является 7-ой основной причиной индекса лет здоровой жизни с учетом нетрудоспособности (YLD) на международном уровне, составляя 2,8% мирового YLD. Кроме того, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности (DALY), отображающие сумму потенциальных лет жизни, утраченных вследствие преждевременной смертности и потенциальных лет жизни, утраченных из-за нетрудоспособности, оцениваются на уровне 15,6 миллионов. В Global Burden of Disease Study 2010", исследовано 1100 последствий при 220 заболеваниях: состояние работоспособности с наибольшей нагрузкой потери трудоспособности составляет острая шизофрения (Salomon JA, Vos T, Hogan D, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, и др., Lancet 2012; 380 (9859):2129-2143).

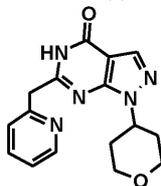
Частично по причине распознавания огромной нагрузки указанного заболевания, в настоящее время в терапии акцент смещен на определение синдромов с риском психоза и оценки лечений, которые могут предотвращать переход в психоз для этих групп с чрезвычайно высоким риском, дополнительно к содействию вмешательства, если психоз уже развился. Перед появлением первого приступа психоза, те особи с риском появления такого события также демонстрируют сходные симптомы в уменьшенной или ослабленной степени выраженности и в настоящее время они классифицированы в пределах DSM-V как проявляющие "синдром ослабленного психоза". Первый приступ представляет собой первое проявление расстройства, соответствующее определенному критерию диагностического симптома.

Для субъектов, у которых происходит прогрессирование от синдрома ослабленного психоза в их первый приступ шизофрении, частота рецидивов после начальной стабилизации превышает 80% в течение пяти лет, и появление рецидива само является важным предсказывающим фактором последующего рецидивирования, трехкратно повышает расходы на здравоохранение в последующие годы (Ascher-Svanum и др., BMC Psychiatry 2010, 10:2; <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/2>). Кроме того, множественные рецидивы связаны с ухудшением долгосрочного результата (Lieberman, J.A. (1993) Journal of Clinical Psychiatry, 54 (3 SUPPL.), сс. 13-17; Lieberman, J.A., Koreen, A.R., Chakos, M., Sheitman, B., Woerner, M., Alvir, J. Ma. J., Bilder, R. (1996) Journal of Clinical Psychiatry, 57 (SUPPL. 9), сс. 5-9; Andreasen, N.C., Liu, D., Ziebell, S., Vora, A., Ho, B.-C. (2013) American Journal of Psychiatry, 170 (6), сс. 609-615).

Рецидив при шизофрении определяется как повторное появление ранее леченных психотических симптомов и может включать галлюцинации, бред, сильные и ненадлежащие эмоции, и беспорядочное мышление. Он также определяется как одно из следующих событий: повторная госпитализация в связи с психиатрическим заболеванием, или посещение травматологии (ER) в связи с психиатрическим заболеванием, клиническое ухудшение, или клиническое ухудшение, как оценено согласно Шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS), или ухудшение суицидальных мыслей и поведение, как оценено согласно Шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS). В процессе заболевания, большинство пациентов с шизофренией подвергаются множествен-

ным рецидивам, которые характеризуются острым психотическим обострением (DSM-V). Существующие в настоящее время антипсихотические препараты не устраняют шизофренический спектр, другие психотические расстройства или психотические симптомы у большинства пациентов, а только ослабляют их (Kapur S (2003) Am. J. Psychiatry 160:13-23; Kapur S (2004) Trends Pharmacol. Sci. 25:402-406).

В WO2009/121919 описаны различные пиразолопиримидиноны в качестве эффективных PDE9 ингибиторов. В частности, в WO2009/121919 описано соединение III



III.

Кроме того, в WO2009/121919 в общем описано, что соединения, проиллюстрированы в той заявке, можно использовать для лечения нарушения когнитивных функций, связанных с несколькими заболеваниями.

Таким образом, объективной технической задачей, лежащей в основе настоящего изобретения, является обеспечение лекарственного вещества, которое может использоваться для лечения:

шизофренического спектра и других психотических расстройств,
 шизофрении,
 психоза,
 шизотипического расстройства (личности),
 бредового расстройства,
 синдрома ослабленного психоза,
 кратковременного психотического расстройства,
 шизофреноформного расстройства,
 шизоаффективного расстройства,
 психотического расстройства, вызванного употреблением психоактивного вещества/лекарственного средства,
 психотического расстройства,
 психотического расстройства вследствие другого медицинского состояния,
 другого уточненного шизофренического спектра и других психотических расстройств,
 неуточненного шизофренического спектра и другого психотического расстройства,
 кататонии, ассоциированной с другим психическим нарушением, или
 кататонического расстройства вследствие другого медицинского состояния.

В клиническом исследовании, созданном для испытания соединения III для лечения нарушения когнитивных функций, связанных с шизофренией, неожиданно было обнаружено, что все серьезные нежелательные явления (SAE, 8/8), определяемые как психиатрическое ухудшение, происходят в группе плацебо (100% из SAE) по сравнению с отсутствием таких ухудшений в любой из активных групп (см. табл. 9). По сравнению с плацебо, лечение пациентов с шизофренией, которые получали антипсихотическую терапию с применением соединения III, приводило к статистически достоверному, клинически значимому снижению психиатрических серьезных нежелательных явлений (госпитализация в связи со значительным ухудшением симптомов шизофрении) и снижению интенсивности и частоты суицидальных мыслей.

Неожиданно было обнаружено, что соединение III может быть использовано для лечения:
 шизофренического спектра и других психотических расстройств,
 шизофрении,
 психоза,
 шизотипического расстройства (личности),
 бредового расстройства,
 синдрома ослабленного психоза,
 кратковременного психотического расстройства,
 шизофреноформного расстройства,
 шизоаффективного расстройства,
 психотического расстройства, вызванного употреблением психоактивного вещества/лекарственного средства,
 психотического расстройства,
 психотического расстройства вследствие другого медицинского состояния,
 другого уточненного шизофренического спектра и других психотических расстройств,
 неуточненного шизофренического спектра и другого психотического расстройства,
 кататонии, ассоциированной с другим психическим нарушением, или

кататонического расстройства вследствие другого медицинского состояния.
 Кроме того, соединение III можно применять для лечения первых приступов: шизофренического спектра и других психотических расстройств, шизофрении, психоза, шизотипического расстройства (личности), бредового расстройства, синдрома ослабленного психоза, кратковременного психотического расстройства, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства, психотического расстройства, вызванного употреблением психоактивного вещества/лекарственного средства,

психотического расстройства вследствие другого медицинского состояния, другого уточненного шизофренического спектра и других психотических расстройств, неуточненного шизофренического спектра и другого психотического расстройства, кататонии, ассоциированной с другим психическим нарушением, или кататонического расстройства вследствие другого медицинского состояния.
 Кроме того, соединение III можно применять для лечения рецидивов: шизофренического спектра и других психотических расстройств, шизофрении, психоза, шизотипического расстройства (личности), бредового расстройства, синдрома ослабленного психоза, кратковременного психотического расстройства, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства, психотического расстройства, вызванного употреблением психоактивного вещества/лекарственного средства,

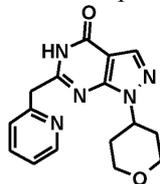
психотического расстройства вследствие другого медицинского состояния, другого уточненного шизофренического спектра и других психотических расстройств, неуточненного шизофренического спектра и другого психотического расстройства, кататонии, ассоциированной с другим психическим нарушением, или кататонического расстройства вследствие другого медицинского состояния.
 Кроме того, соединение III можно применять для предотвращения/задержки: шизофренического спектра и других психотических расстройств, шизофрении, психоза, шизотипического расстройства (личности), бредового расстройства, синдрома ослабленного психоза, кратковременного психотического расстройства, шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства, психотического расстройства, вызванного употреблением психоактивного вещества/лекарственного средства,

психотического расстройства вследствие другого медицинского состояния, другого уточненного шизофренического спектра и других психотических расстройств, неуточненного шизофренического спектра и другого психотического расстройства, кататонии, ассоциированной с другим психическим нарушением, или кататонического расстройства вследствие другого медицинского состояния.
 Кроме того, соединение III можно применять для предотвращения/задержки первых приступов и/или рецидивов вышеуказанных заболеваний, состояний и симптомов.
 Кроме того, соединение III можно применять для лечения шизофрении путем стабилизации заболевания, шизофрении путем уменьшения тяжести рецидивов, шизофрении путем предотвращения рецидивов, или шизофрении путем задержки рецидивов.
 Кроме того, соединение III можно применять для лечения симптомов вышеуказанных заболеваний, состояний и симптомов.
 Таким образом соединение III можно применять для лечения:
 бредов,
 галлюцинаций,

дезорганизованного мышления (речи),
грубо дезорганизованного или аномального моторного поведения (включая кататонию),
суицидальных мыслей, или
негативных симптомов.

Кроме того, соединение III можно применять для предотвращения/задержки первых приступов и/или рецидивов вышеуказанных симптомов.

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения III



III,

для лечения синдрома ослабленного психоза,
уменьшения рецидива шизофрении,
предотвращения/задержки рецидива шизофрении,
лечения суицидальных мыслей как симптома шизофрении, или
предотвращения первого эпизода психоза.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает введение соединения III дополнительно к лечению с использованием другого нейролептического средства.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения, другое нейролептическое средство выбирают из группы, включающей Арипипразол, Рисперидон, Кветиапина фумарат, Оланзапин, Палиперидон, Луразидон гидрохлорид, Галоперидол, Палиперидон пальмитат, Зипрасидон гидрохлорид, Кветиапин, Зипрасидон, Блонансерин, Хлорпромазингидрохлорид, Амисульприд, Галоперидол деканоат, Карбонат лития, Азенапин малеат, Сульпирид, Хлорпромазин, Флупентиксол, Флуфеназин деканоат, Флупентиксол деканоат, Флуфеназин, Флуфеназин гидрохлорид, Илоперидон, Левомепромазин, Левосульпирид, Локсапин, Луразидон, Перициазин, Пероспирон гидрохлорид, Перфеназин, Клозапин и Пипамперон гидрохлорид.

Применение соединения III в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов, характеризуется тем, что вводят 10, 25, 50 или 100 мг соединения III.

Применение соединения III в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов, характеризуется тем, что соединение III вводят один или два раза в сутки.

Применение соединения III в соответствии с любым из вышеуказанных аспектов, характеризуется тем, что соединение III вводят перорально.

В WO2009/121919 описан синтез соединения IIIa. Сейчас, неожиданно было обнаружено, что существует другая полиморфная форма, соединение IIIb. Оба соединения, соединение IIIa и соединение IIIb, соответственно, могут быть синтезированы в чистой форме. Соединение IIIa было получено с чистотой >95% (соотношение между соединением IIIa и соединением IIIb >95:5 на основе XRPD), а также соединение IIIb с чистотой >95% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >95:5 на основе XRPD). Кроме того, оба соединения, соединение IIIa и соединение IIIb охарактеризованы их соответствующими XRPD и данными рамановского спектра.

Полиморфная форма, полученная в результате синтеза в соответствии с WO2009/121919, а именно соединение IIIa, продемонстрировала порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при следующих значениях 2-тета, измеренную с использованием монохроматического $\text{CuK}\alpha 1$ излучения $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ, 40 мА: $7,7\pm 0,2^\circ$ и $9,0\pm 0,2^\circ$.

Полиморфная форма, полученная в результате синтеза в соответствии с WO2009/121919, а именно соединение IIIa, продемонстрировала порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при любом одном или всех следующих значениях 2-тета, измеренную с использованием монохроматического $\text{CuK}\alpha 1$ излучения $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ, 40 мА: $17,3\pm 0,2^\circ$, $21,3\pm 0,2^\circ$, $20,9\pm 0,2^\circ$, $23,3\pm 0,2^\circ$, $9,0\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $7,7\pm 0,2^\circ$.

Полиморфная форма, полученная в результате синтеза в соответствии с WO2009/121919, а именно соединение IIIa, продемонстрировала порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при следующих значениях 2-тета, измеренную с использованием монохроматического $\text{CuK}\alpha 1$ излучения $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ, 40 мА: $7,7\pm 0,2^\circ$ и $9,0\pm 0,2^\circ$, и спектр рамановского рассеяния включает пики при любом одном или всех следующих сдвигах частот комбинационного рассеяния, выраженных в виде волновых чисел в см^{-1} : 1190 ± 2 , 1401 ± 2 , 1675 ± 2 .

Полиморфная форма, полученная в результате синтеза в соответствии с WO2009/121919, а именно соединение IIIa, имеет чистоту >75% (соотношение между соединением IIIa и соединением IIIb >75:25 на основе XRPD).

Полиморфная форма, полученная в результате синтеза в соответствии с WO2009/121919, а именно

соединение IIIa, имеет чистоту >90% (соотношение между соединением IIIa и соединением IIIb >90:10 на основе XRPD).

Полиморфная форма, полученная в результате синтеза в соответствии с WO2009/121919, а именно соединение IIIa, имеет чистоту >95% (соотношение между соединением IIIa и соединением IIIb >95:5 на основе XRPD).

Также может быть получено соединение IIIb, проявляющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пик при следующем значении 2-тета, измеренную с использованием монокроматического $\text{CuK}\alpha 1$ излучения $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ, 40 мА: $6,4\pm 0,2^\circ$.

Соединение IIIb проявляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при любом одном или всех следующих значениях 2-тета, измеренную с использованием монокроматического $\text{CuK}\alpha 1$ излучения $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ, 40 мА: $20,8\pm 0,2^\circ$, $21,1\pm 0,2^\circ$, $21,6\pm 0,2^\circ$, $6,4\pm 0,2^\circ$, $23,0\pm 0,2^\circ$, $25,2\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$.

Соединение IIIb проявляет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при следующих значениях 2-тета, измеренную с использованием монокроматического $\text{CuK}\alpha 1$ излучения $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ, 40 мА: $6,4\pm 0,2^\circ$, и спектр рамановского рассеяния включает пики при любом одном или всех следующих сдвигах частот комбинационного рассеяния, выраженных в виде волновых чисел в см^{-1} : 1182 ± 2 , 1394 ± 2 , 1663 ± 2 .

Соединение IIIb может иметь чистоту >10% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >10:90 на основе XRPD).

Соединение IIIb может иметь чистоту >20% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >20:80 на основе XRPD).

Соединение IIIb может иметь чистоту >30% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >30:70 на основе XRPD).

Соединение IIIb имеет чистоту >40% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >40:60 на основе XRPD).

Соединение IIIb может иметь чистоту >50% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >50:50 на основе XRPD).

Соединение IIIb может иметь чистоту >60% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >60:40 на основе XRPD).

Соединение IIIb может иметь чистоту >70% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >70:30 на основе XRPD).

Соединение IIIb может иметь чистоту >75% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >75:25 на основе XRPD).

Соединение IIIb может иметь чистоту >80% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >80:20 на основе XRPD).

Соединение IIIb может иметь чистоту >90% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >90:10 на основе XRPD).

Соединение IIIb может иметь чистоту >95% (соотношение между соединением IIIb и соединением IIIa >95:5 на основе XRPD).

Соединение III, соединение IIIa, соединение IIIb или их смеси могут быть использованы для применения для лечения вышеуказанных заболеваний, состояний и симптомов.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что путем комбинирования гидроксипропилцеллюлозы и/или кроскармеллозы натрия с соединением III, IIIa или IIIb или их смесью в фармацевтической композиции лекарственную нагрузку можно довести до такого же уровня для всех дозировок и может быть достигнута быстрая растворимость таблетки независимо от низкой скорости собственного растворения соединения III в физиологически релевантном диапазоне pH выше pH 4 (препарат 1, табл. 3, и/или препарат 2, табл. 5, фиг. 5).

Поэтому может быть получена фармацевтическая композиция, содержащая соединение III, IIIa или IIIb или их смесь и гидроксипропилцеллюлозу и/или кроскармеллозу натрия.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит кукурузный крахмал и гидроксипропилцеллюлозу и/или кроскармеллозу натрия.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит моногидрат лактозы, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, стеарат магния и прежелатинизированный крахмал или кукурузный крахмал.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит ядро таблетки, состоящее из соединения III, моногидрата лактозы, гидроксипропилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия, стеарата магния и прежелатинизированного крахмала или кукурузного крахмала.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит ядро таблетки, состоящее из 1-30% (мас./мас.) соединения III, 63-83% (мас./мас.) моногидрата лактозы, 5-25% (мас./мас.) прежелатинизированного крахмала, 1-3% (мас./мас.) гидроксипропилцеллюлозы, 1-5% (мас./мас.) кроскармеллозы натрия, и 0,5-3,5% (мас./мас.) стеарата магния.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит ядро таблетки, состоящее из 8-24% (мас./мас.) соединения III, 53-70% (мас./мас.) моногидрата лактозы, 10-20% (мас./мас.) прежелатинизированного крахмала, 1-3% (мас./мас.) гидроксипропилцеллюлозы, 1-5% (мас./мас.) кроскармеллозы натрия, и 0,5-3,5% (мас./мас.) стеарата магния.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит ядро таблетки, состоящее из 1-30% (мас./мас.) соединения III, 50-80% (мас./мас.) моногидрата лактозы, 5-20% (мас./мас.) кукурузного крахмала, 1-3% (мас./мас.) гидроксипропилцеллюлозы, 1-5% (мас./мас.) кроскармеллозы натрия, и 0,5-3,5% (мас./мас.) стеарата магния.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит ядро таблетки, состоящее из 8-24% (мас./мас.) соединения III, 65-75% (мас./мас.) моногидрата лактозы, 5-20% (мас./мас.) кукурузного крахмала, 1-3% (мас./мас.) гидроксипропилцеллюлозы, 1-5% (мас./мас.) кроскармеллозы натрия, и 0,5-3,5% (мас./мас.) стеарата магния.

Фармацевтическая композиция, как определено выше, может быть использована для применения при вышеуказанных заболеваниях, состояниях и симптомах.

Также может рассматриваться способ лечения вышеуказанных заболеваний, состояний и симптомов.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма соединения IIIa.

На фиг. 2 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма соединения IIIb.

На фиг. 3 представлен спектр рамановского рассеяния соединения IIIa.

На фиг. 4 представлен спектр рамановского рассеяния соединения IIIb.

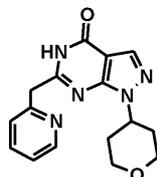
На фиг. 5 представлены профили растворимости таблеток-основ и таблеток с пленочной оболочкой 50 мг препарата 2 (табл. 5 и 6), полученные из измельченного лекарственного вещества.

Общие определения

Термины, специфически не определенные в настоящей заявке, будут иметь значения, которые будут подразумевать квалифицированный специалист в данной области техники на основе данного раскрытия и контекста.

Соединение III.

Если специально не указано иначе, то термин соединение III относится к соединению следующей структуры



в любой полиморфной форме или их смесях или фармацевтически приемлемым солям или гидратам.

Субъект Пациент-человек.

Нежелательное явление.

Нежелательное явление (АЕ) определяется как любое неблагоприятное медицинское явление, включая ухудшение ранее существующего состояния, у пациента в клиническом исследовании, который получал фармацевтический продукт. Явление не обязательно должно иметь причинно-следственную связь с настоящим лечением.

Серьезные нежелательные явления.

Серьезное нежелательное явление (SAE) определяется как любое АЕ, которое приводит к смерти, представляет острую угрозу для жизни, приводит к устойчивой или существенной нетрудоспособности/инвалидизации, требует или пролонгирует госпитализацию пациента, представляет собой врожденную аномалию/порок развития, или рассматривается как тяжелое по любой другой причине, если оно представляет собой важное медицинское явление, исходя из надлежащего медицинского заключения, которое может предоставлять угрозу для пациента и может нуждаться в медицинском или хирургическом вмешательстве для предотвращения другого исхода, перечисленного в определениях, представленных выше.

Экспериментальный раздел.

Перечень сокращений.

АЕ - нежелательное явление,

ВІD - два раза в день (дозирование два раза в сутки),

ER - отделение интенсивной терапии,

ESI - электрораспылительная ионизация,

FAS - полная выборка для анализа,

HCl - соляная кислота,

HPMC - гипромеллоза=гидроксипропилметилцеллюлоза,

HR - высокая разрешающая способность,
 IDR - скорость собственного растворения=собственная растворимость,
 в/в - внутривенный,
 М - моль, моль/л,
 MedDRA - медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности,
 мл - миллилитр,
 MS - масс-спектрометрия,
 m/z - отношение массы к заряду,
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс,
 PDE - фосфодиэстераза,
 qd - ежедневно (один раз в сутки),
 об./мин - число оборотов в минуту,
 КТ - комнатная температура,
 SAE - серьезное нежелательное явление,
 TMS - тетраметилсилан,
 TS - выборка пролеченных пациентов,
 wt - вес,
 XRPD - порошковая рентгеновская дифракция.
 Приготовление и физико-химическая характеристика соединения III.
 Описание используемых аналитических методов.

ESI масс-спектрометрия (ESI+)

Прибор	QTOF HDMS Synapt (Micromass, Manchester, UK)
Программное обеспечение системы управления прибором	Masslynx 4.1
Источник ионов	ESI + (Lockspray источник)
Lockspray/DXC	вкл./выкл.
Калибровка	формат натрия, калибровка лейцинэнкефалин lockmass
Разрешение MS1(LM/HM)	4,7/15
Разрешающая способность (FWHM)	14935 при m/z 312 (W режим)
МСП напряжение	1700 В
Капиллярное напряжение	+ 3,0 кВ
Напряжение на конусе	8 В
Энергия соударений	2 эВ
Газ для соударений	Аргон
Температура источника	120 °С
Температура десольватации	200 °С
Газ в конусе	азот 48 л/ч
Газ десольватации	азот 600 л/ч
Введение образца	путем UPLC (Waters Acquity System)
Скорость подачи распыляемого растворителя	300 мкл/мин
Концентрация образца	0,5 мг/мл в ацетонитриле/воде (1:1/об.:об.), инъекировали 0,5 мкл
Реагенты	0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (ULC/MS, Biosolve) 0,1% муравьиная кислота в воде (ULC/MS, Biosolve)
Диапазон сканирования	50 - 1000 ед.
Время сканирования	0,16 с
Число объединённых сканирований	15
Граница данных	2,0 %

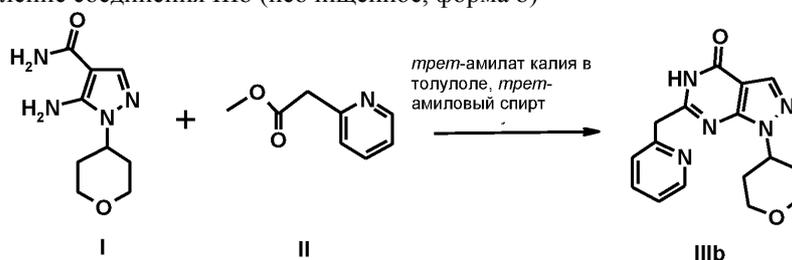
Необязательно, кристаллизацию можно инициировать путем затравливания с применением соединения IIIa перед добавлением второй порции уксусной кислоты.

ЯМР (^1H , 600 МГц, ДМСО- d_6): 12,26 (1H, s), 8,48 (1H, br. d), 8,05 (1H, s), 7,77 (1H, tb), 7,41 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 4,75 (1H, m), 4,20 (2H, s), 3,94 (2H, m), 3,49 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,80 (2H, m).

ЯМР (^{13}C , 150 МГц, ДМСО- d_6): 158,4, 158,3, 156,7, 152,0, 149,6, 137,4, 134,5, 124,0, 122,6, 104,7, 66,4, 53,3, 43,3, 32,4. HRMS (ESI): m/z 312 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 312,1465).

См. табл. 1 и фиг. 1 относительно характерных данных.

б) Приготовление соединения IIIb (неочищенное, форма b)



Амид 5-амино-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты I (50,0 кг, 237,8 моль) и метиловый эфир 2-пиридинуксусной кислоты II (53,9 кг, 356,6 моль) суспендировали в трет-амиловом спирте (65,6 кг) и нагревали до 80-90°C. Добавляли раствор трет-амилата калия (25% в толуоле, 180,2 кг, 356,6 моль) при 80-90°C. Капельную воронку промывали толуолом (43,5 кг). Реакционную смесь нагревали до появления конденсации. После завершения превращения смесь охлаждали до 55-65°C и к реакционной смеси добавляли воду (150 кг). Смесь охлаждали до 15-25°C. После разделения фаз к водной фазе добавляли этанол (23,7 кг) и уксусную кислоту (17,2 кг) при 15-30°C. Суспензию перемешивали в течение 60 минут при 15-25°C. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (200 кг). Выделенный материал высушивали макс. при 60°C, получая соединение IIIb (неочищенное, форма b) (51,8-59,2 кг, 70-80%).

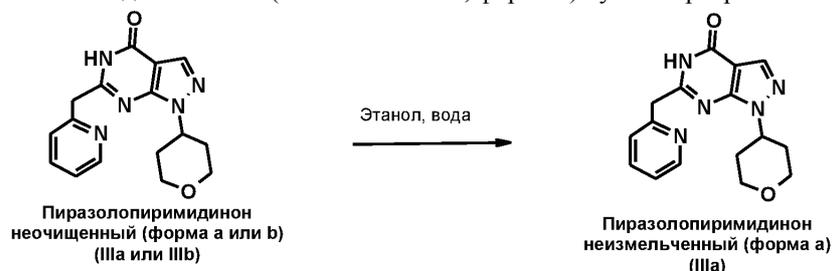
ЯМР (^1H , 600 МГц, ДМСО- d_6): 12,26 (1H, s), 8,48 (1H, br. d), 8,05 (1H, s), 7,77 (1H, tb), 7,41 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 4,75 (1H, m), 4,20 (2H, s), 3,94 (2H, m), 3,49 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,80 (2H, m).

ЯМР (^{13}C , 150 МГц, ДМСО- d_6): 158,4, 158,3, 156,7, 152,0, 149,6, 137,4, 134,5, 124,0, 122,6, 104,7, 66,4, 53,3, 43,3, 32,4.

HRMS (ESI): m/z 312 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 312,1465).

См. табл. 2 и фиг. 2 относительно характерных данных.

в) Приготовление соединения IIIa (неизмельченное, форма a) путем перекристаллизации



Соединение IIIa или IIIb (неочищенное, форма a или форма b) (44,5 кг, 142,9 моль) суспендировали в этаноле (474 кг) и воде (13,4 кг). Смесь нагревали до появления конденсации и перемешивали в течение 45 мин. Раствор охлаждали до 72-78°C и полировальный материал фильтровали. Фильтр промывали этанолом (54 кг). Смесь охлаждали до 58-65°C. Необязательно, кристаллизацию можно инициировать путем затравливания с применением соединения IIIa (форма a) после охлаждения до 58-65°C. Смесь охлаждали до 0-10°C. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали этанолом (70 кг). Выделенный материал высушивали макс. при 60°C, получая соединение IIIa (неизмельченное, форма a) (37,8-42,3 кг, 85-95%).

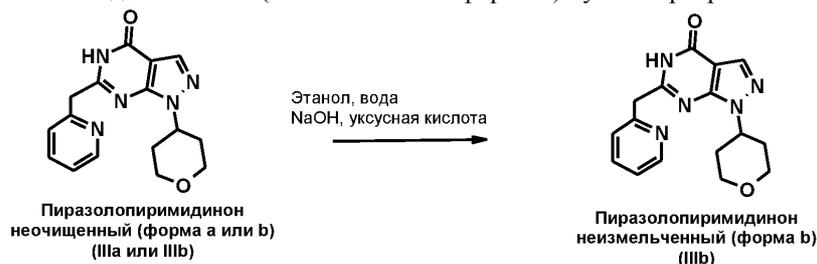
ЯМР (^1H , 600 МГц, ДМСО- d_6): 12,26 (1H, s), 8,48 (1H, br. d), 8,05 (1H, s), 7,77 (1H, tb), 7,41 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 4,75 (1H, m), 4,20 (2H, s), 3,94 (2H, m), 3,49 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,80 (2H, m).

ЯМР (^{13}C , 150 МГц, ДМСО- d_6): 158,4, 158,3, 156,7, 152,0, 149,6, 137,4, 134,5, 124,0, 122,6, 104,7, 66,4, 53,3, 43,3, 32,4.

HRMS (ESI): m/z 312 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 312,1465).

См. табл. 1 и фиг. 1 относительно характерных данных.

г) Приготовление соединения IIIb (неизмельченная форма b) путем перекристаллизации



Соединение IIIa или IIIb (неочищенное, форма a или форма b) (2,2 кг, 7,1 моль) суспендировали в этаноле (4,4 л) и воду (7,7 л) при комнатной температуре. Добавляли водный гидроксид натрия (45%, 691 г, 7,7 моль) с помощью насоса, поддерживая внутреннюю температуру при 15-25°C. Насос промывали водой (1,1 л) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 минут. Добавляли уксусную кислоту (515 г, 8,4 моль) с помощью насоса, поддерживая внутреннюю температуру при 15-25°C. Насос промывали этанолом (1,1 л) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 75 минут. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (8,8 кг). Выделенный материал высушивали макс. при 60°C, получая соединение IIIb (неизмельченное, форма b) (2,0 кг, 92%).

ЯМР (¹H, 600 МГц, ДМСО-d₆): 12,26 (1H, s), 8,48 (1H, br. d), 8,05 (1H, s), 7,77 (1H, tb), 7,41 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 4,75 (1H, m), 4,20 (2H, s), 3,94 (2H, m), 3,49 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,80 (2H, m).

ЯМР (¹³C, 150 МГц, ДМСО-d₆): 158,4, 158,3, 156,7, 152,0, 149,6, 137,4, 134,5, 124,0, 122,6, 104,7, 66,4, 53,3, 43,3, 32,4.

HRMS (ESI): m/z 312 ([M+H]⁺; 312,1465).

См. табл. 2 и фиг. 2 относительно характерных данных.

д) Способ микронизации соединения IIIa.

Микронизацию осуществляли, используя опытную установку струйной противоточной мельницы 140 AFG (Hosokawa-Alpine AG, Augsburg), применяя следующие параметры способа для соединения IIIa (неизмельченное, форма a).

Давление мельницы [бар]	Скорость классификатора [об./мин]	Дозировка [кг/ч]	Давление инжектора [бар]
5,0	3500	15,0	1

Достижали распределения частиц по размеру касательно ×90 <28 мкм. Для анализа лазерной дифракции/сухой дисперсии использовали Sympatec. Свойства твердого состояния неочищенного соединения III (форма a или b) и неизмельченного соединения III (форма a или b), соответственно.

Визуальные характеристики.

В твердом состоянии, соединения IIIa и IIIb представляют собой белые микрокристаллические материалы.

Кристалличность и полиморфизм.

Соединение IIIa является высококристаллическим, как можно увидеть на порошковой рентгеновской дифрактограмме на фиг. 1 и спектре рамановского рассеяния на фиг. 3.

Отражения порошкового рентгеновского излучения и интенсивности (стандартизированные) представлены в табл. 1.

Таблица 1

2θ [°]	d-значение [Å]	интенсивность I/I ₀ [%]
7,66	11,54	28
8,96	9,86	52
10,39	8,50	34
13,06	6,78	13
14,27	6,20	6
14,70	6,02	38
15,22	5,82	12
15,35	5,77	6
16,40	5,40	6
17,33	5,11	100
17,89	4,95	43
18,89	4,70	17
19,14	4,63	28
19,50	4,54	6
20,26	4,38	6
20,89	4,25	63
21,25	4,18	76
22,33	3,98	7
22,85	3,89	53
23,31	3,81	62
23,75	3,74	37
24,05	3,70	14
24,97	3,56	45
25,97	3,43	10
26,30	3,39	8
26,44	3,37	8
26,95	3,31	23
27,09	3,29	25
27,35	3,26	10
28,04	3,18	6

В табл. 1 выше значение "2-тета [°]" обозначает угол дифракции в градусах и d-значение [Å] обозначает точно определенные расстояния в Å между плоскостями решетки.

Кристаллическое соединение IIIa характеризуется тем, что на рентгеновской порошковой диаграмме имеет, в частности, характеристические значения 2-тета = 17,3±0,2° (относительная интенсивность 100%), 21,3±0,2° (относительная интенсивность 76%), 20,9±0,2° (относительная интенсивность 63%), 23,3±0,2° (относительная интенсивность 62%), 22,9±0,2° (относительная интенсивность 53%), 9,0±0,2° (относительная интенсивность 52%), 25,0±0,2° (относительная интенсивность 45%), 17,9±0,2° (относительная интенсивность 43%), 14,7±0,2° (относительная интенсивность 38%), 23,8±0,2° (относительная интенсивность 37%), 10,4±0,2° (относительная интенсивность 34%), 7,7±0,2° (относительная интенсивность 28%), 19,1±0,2° (относительная интенсивность 28%), 27,1±0,2° (относительная интенсивность 25%), 27,0±0,2° (относительная интенсивность 23%) (наиболее выделяющиеся пики на диаграмме на фиг. 1, табл. 1). Соединение IIIa характеризуется тем, что на рентгеновской порошковой диаграмме имеет сильные уникальные отражения при значениях 2-тета=7,7±0,2°, 9,0±0,2°.

Соотношение смеси, содержащей соединение IIIa (неочищенное, форма a) и определенное количество соединения IIIb (неочищенное, форма b), не изменяется после хранения в условиях окружающей среды в течение 28 месяцев.

Спектр рамановского рассеяния (характеристические полосы) [см⁻¹]: 1190±2, 1401±2 и 1675±2.

Соединение IIIb является высококристаллическим, как можно увидеть на порошковой рентгеновской дифрактограмме на фиг. 2 и спектре рамановского рассеяния на фиг. 4.

Отражения порошкового рентгеновского излучения и интенсивности (стандартизированные) представлены в табл. 2.

Таблица 2

2θ [°]	d-значение [Å]	интенсивность I/I ₀ [%]
6,38	13,84	60
10,36	8,53	41
11,45	7,72	6
12,85	6,88	41
14,71	6,02	5
15,40	5,75	11
15,66	5,66	21
17,65	5,02	61
18,35	4,83	52
19,22	4,61	11
20,81	4,26	100
21,08	4,21	99
21,64	4,10	76
22,46	3,96	29
22,54	3,94	24
23,03	3,86	57
24,05	3,70	14
25,21	3,53	45
25,73	3,46	9
25,87	3,44	7
26,67	3,34	25
27,20	3,28	27
27,83	3,20	4
29,38	3,04	14
29,53	3,02	20
30,24	2,95	9

В табл. 2 выше значение "2-тета [°]" обозначает угол дифракции в градусах и d-значение [Å] обозначает точно определенные расстояния в Å между плоскостями решетки.

Соединение IIIb характеризуется тем, что на рентгеновской порошковой диаграмме имеет, в частности, характеристические значения 2-тета=20,8±0,2° (относительная интенсивность 100%), 21,1±0,2° (относительная интенсивность 99%), 21,6±0,2° (относительная интенсивность 76%), 6,4±0,2° (60% относительная интенсивность), 23,0±0,2° (относительная интенсивность 57%), 25,2±0,2° (относительная интенсивность 45%), 10,4±0,2° (относительная интенсивность 41%), 12,9±0,2° (относительная интенсивность 41%), 22,5±0,2° (относительная интенсивность 29%), 27,2±0,2° (относительная интенсивность 27%), 26,7±0,2° (относительная интенсивность 25%) (наиболее выделяющиеся пики на диаграмме на фиг. 2, табл. 2).

Соединение IIIb характеризуется тем, что на рентгеновской порошковой диаграмме имеет сильное уникальное отражение при значении 2-тета=6,4±0,2°.

Спектр рамановского рассеяния (характеристические полосы) [см⁻¹]: 1182±2, 1394±2 и 1663±2.

Примеры для фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция представляет собой таблетку для перорального введения, включающую ядро, содержащее соединение III, IIIa или IIIb или их смесь и гидроксипропилцеллюлозу и/или кроскармеллозу натрия, и кроме того, включающую пленочную оболочку, покрывающую указанное ядро.

Примеры для препарата 1.

Таблица 3. Состав препарата таблетки-основы (ядро) 1

Дозировка	10 мг	25 мг	50 мг
Лекарственная нагрузка (% мас./мас.%)	16	8	16
Ингредиент	[мг/таб]	[мг/таб]	[мг/таб]
соединение III	10,000	25,000	50,000
(Ультрадисперсное)			
Моногидрат лактозы	36,875	209,375	184,375
Прежелатинизированный крахмал	12,500	62,500	62,500
Гидроксипропилцеллюлоза	1,250	6,250	6,250
Кроскармеллоза натрия	1,250	6,250	6,250
Стеарат магния	0,625	3,125	3,125
Промежуточный итог:	62,500	312,500	312,500
Ядро таблетки			

Таблица 4. Состав препарата таблетки с пленочным покрытием 1

Дозировка	10 мг	25 мг	50 мг
	[мг/таб]	[мг/таб]	[мг/таб]
Ядро таблетки	62,500	312,500	312,500
Пленочное покрытие*	2,500	7,500	7,500
Всего для таблетки с пленочным покрытием	65,000	320,000	320,000

* исходя из выбранного цвета, пленочная оболочка состоит из различных и обычно используемых количеств гипромеллозы, пропиленгликоля, талька, диоксида титана и оксидов железа.

Примеры для препарата 2 (показан в табл. 5 и 6).

Таблица 5. Состав препарата таблетки-основы (ядро) 2

Дозировка	10 мг	25 мг	50 мг	все
Лекарственная нагрузка (% , мас.%/мас.%)	11,76	11,76	11,76	11,76
Ингредиент	[мг/таб]	[мг/таб]	[мг/таб]	[%, мас.%/мас.%]
соединение III (Ультрадисперсное)	10,000	25,000	50,000	11,76
Моногидрат лактозы	62,250	155,625	311,250	73,24
Кукурузный крахмал	8,500	21,250	42,500	10,00
Гидроксипропилцеллюлоза	1,700	4,250	8,500	2,00
Кроскармеллоза натрия	1,700	4,250	8,500	2,00
Стеарат магния	0,850	2,125	4,250	1,00
Промежуточный итог Ядро	85,000	212,5	425,000	100,00

Таблица 6. Состав препарата таблетки с пленочным покрытием 2

Дозировка	10 мг	25 мг	50 мг
	[мг/таб]	[мг/таб]	[мг/таб]
Ядро таблетки	85,000	212,5	425,000
Пленочное покрытие*	3,000	5,500	9,000
Всего для таблетки с пленочным покрытием	88,000	218,000	434,000

* исходя из выбранного цвета, пленочная оболочка состоит из различных и обычно используемых количеств гипромеллозы, пропиленгликоля, талька, диоксида титана и оксидов железа.

В качестве одного примера для характеристики быстрой и полной растворимости описанных препаратов, профили растворимости таблеток-основ и таблеток с пленочной оболочкой 50 мг (сравн. табл. 5 и 6) представлены на фиг. 5.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение III, IIIa или IIIb или их смесь в комбинации с гидроксипропилцеллюлозой и/или кроскармеллозой натрия, приводит к доведению лекарственной нагрузки до такого же уровня для всех дозировок, и быстрая растворимость таблетки может быть достигнута независимо от низкой скорости собственного растворения соединения III в физиологически релевантном диапазоне pH выше pH 4.

Это приводит к более гибкому применению гранул, так как они могут быть спрессованы для всех дозировок при адекватном размере таблетки и весе таблетки. Может быть добавлена цветная пленочная оболочка для предоставления возможности отличия между различными дозировками.

Препарат 1 и препарат 2 могут быть получены путем применения либо соединения IIIa или соединения IIIb или их смесей, соответственно.

Приготовление таблеток с пленочной оболочкой.

А) Используемый материал.

Таблица 7. Описание требуемой чистоты наполнителей

Ингредиент	Особенно предпочтительная чистота / тип (Дополнительно к фармакопейной USP/NF, Ph.Eur., JP спецификации)
Моногидрат лактозы	кристаллический, тонкоизмельченный
Кукурузный крахмал	без дополнительной спецификации
Прежелатинизированный крахмал	без дополнительной спецификации
Гидроксипропилцеллюлоза	без дополнительной спецификации
Кроскармеллоза натрия	без дополнительной спецификации
Стеарат магния	Удельная площадь поверхности приблизительно 2 – 10 м ² /г

Б) Используемое оборудование.

Использовали следующее оборудование в способе приготовления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением.

Препарат 1 предпочтительно получали, используя следующее оборудование:

смесительный сосуд с пропеллерной мешалкой для гранулирующей жидкости;

мешалка/гранулятор с большими сдвиговыми усилиями (например, разномасштабные типы Glatt VG или Diosna) + Машина для просеивания во влажном состоянии (например, Alexanderwerk)+Сушилка с псевдооживленным слоем (например, разномасштабные типы Glatt GPCG или Glatt WSG);

машина для просеивания в сухом состоянии (например, Quadro Comil);

блендер со свободным падением (например, Servolift или контейнерная мешалка);

одноштамповая или роторная таблетировочная машина (например, от производителя Fette, или Korsch, или Kilian);

смесительный сосуд с пропеллерной мешалкой и/или гомогенизатор для суспензии пленочного покрытия;

дражировочный котел (т.е. дражировочный котел с перфорированным барабаном для нанесения покрытия).

Препарат 2 предпочтительно получали, используя следующее оборудование:

смесительный сосуд с пропеллерной мешалкой для гранулирующей жидкости;

сушилка/гранулятор с псевдооживленным слоем (например, разномасштабные типы Glatt GPCG или Glatt WSG type);

машина для просеивания в сухом состоянии (например, Quadro Comil);

блендер со свободным падением (например, Servolift или контейнерная мешалка);

одноштамповая или роторная таблетировочная машина (например, от производителя Fette, или Korsch, или Kilian);

смесительный сосуд с пропеллерной мешалкой и/или гомогенизатор для суспензии пленочного покрытия;

дражировочный котел (т.е. дражировочный котел с перфорированным барабаном для нанесения покрытия).

В) Описание способа.

Гранулирующая жидкость.

На первой стадии, приготавливали гранулирующую жидкость для способа влажной грануляции. Очищенную воду приблизительно 10-90°C заполняли в подходящий сосуд для смешивания. После этого, примешивали связующее средство, такое как гидроксипропилцеллюлозу или гипромеллозу, и дисперсию охлаждали, при необходимости, до комнатной температуры. При необходимости, жидкости предоставляли возможность отстаиваться в течение ночи (завершенность растворения/дегазирования) и хорошо размешивали перед применением. При необходимости, любую потерю веса компенсировали очищенной водой. Концентрация сухого вещества (содержание твердого вещества) этой гранулирующей жидкости предпочтительно находится в диапазоне 4-7% (мас./мас., принимая во внимание допустимость диапазона 2-10%, мас./мас.).

Оба препарата 1 и 2 могут быть получены путем грануляции с большим усилием сдвига или грануляции с псевдооживленным слоем. Для каждого препарата, предпочтительный способ получения описан ниже, но получения каждого препарата с использованием любого оборудования приводит к получению подходящего лекарственного продукта. Выбор способа грануляции зависит от доступного оборудования и экономической целесообразности.

Способ грануляции с большим усилием сдвига (предпочтительно для получения препарата 1).

Для грануляции с большим усилием сдвига, требуемое количество активного компонента соединения III (в зависимости от дозировки), моногидрата лактозы, кукурузного крахмала или прежелатинизированного крахмала, и маннита (необязательно) заполняли в продуктовый резервуар миксера/гранулятора с большим усилием сдвига, затем гомогенно смешивали приблизительно в течение 3-4

мин, используя лопатки рабочего колеса и ножи фальцаппарата ударного типа. После этого, гранулирующую жидкость добавляли либо вручную или с помощью распылительных форсунок и влажную массу гранулировали в течение приблизительно 2-3 мин, снова, используя лопатки рабочего колеса и ножи фальцаппарата ударного типа. После удаления мешалки/гранулятора с большими сдвиговыми усилиями, влажные гранулы просеивали во влажном состоянии через сито с размерами пор 3,0 мм для разрушения больших агломератов. Просеянный во влажном состоянии материал переносили в общепринятую сушилку с псевдооживленным слоем (или альтернативно в тарельчатую сушилку) и высушивали при температуре входящего воздуха приблизительно 60-90°C. Гранулы были высушены, если водная активность полученных высушенных гранул была ниже 0,6. После этого высушенные гранулы просеивали в сухом состоянии с помощью аппарата для просеивания Comil, просеянные гранулы заполняли в подходящий блендер свободного падения, например, контейнерную мешалку, затем добавляли кроскармеллозу натрия (поперечно сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия) и стеарат магния, и блендировали суммарно в течение 10-20 мин, предпочтительно 15 мин при скорости смешивания 10 об./мин до гомогенного состояния.

Способ грануляции с псевдооживленным слоем (предпочтительно для получения препарата 2).

Для способа влажной грануляции с псевдооживленным слоем, требуемое количество активного компонента соединения III (в зависимости от дозировки и варианта препарата), моногидрата лактозы, кукурузного крахмала или прежелатинизированного крахмала, и маннита (необязательно) заполняли в продуктовый резервуар гранулятора с псевдооживленным слоем, затем гомогенно смешивали в камере гранулятора с псевдооживленным слоем. После этого, гранулирующую жидкость добавляли путем распыления для грануляции в камеру гранулятора с псевдооживленным слоем, при температуре входящего воздуха приблизительно 60-90°C, предпочтительно 75-85°C до распыления целевого количества гранулирующей жидкости. После завершения стадии грануляции, гранулы высушивали в той же самой камере при температуре входящего воздуха приблизительно 60-90°C. Гранулы были высушены, когда водная активность полученных высушенных гранул была ниже 0,6, при этом компрессионные свойства этих гранул были улучшены путем более низкого содержания влаги. После этого высушенные гранулы просеивали в сухом состоянии с помощью аппарата для просеивания Comil. Просеянные гранулы заполняли в подходящий блендер свободного падения, например, контейнерную мешалку.

Кроскармеллозу натрия (поперечно сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия) и стеарат магния добавляли либо совместно или последовательно, и блендировали либо совместно, или последовательно, суммарно в течение 10-60 мин, предпочтительно 15 минут при скорости смешивания 10 об./мин до гомогенного состояния.

Прессование.

Конечную таблетированную смесь прессовали на подходящем таблетировочном прессе (например, ротационном прессе) до соответствующего целевого веса требуемой дозировки таблеток соединения III, используя подходящие инструменты (например, для таблеток 10 мг: окружность 6 мм; двояковыпуклые; со скошенными кромками, или окружность 5,5 мм; двояковыпуклые; со скошенными кромками, для таблеток 25 мг: окружность 8 мм; двояковыпуклые; со скошенными кромками или 12×5,9 мм продолговатой формы, для таблеток 50 мг: 14×6,8 мм продолговатой формы или 12×5,9 мм продолговатой формы). Соблюдали заранее определенные спецификации твердости для различных измерений инструментов для достижения предназначенного профиля растворимости лекарственного средства и характеристик продукта. Таблетки всех дозировок спрессовывали в результате до сопротивления на разрыв приблизительно 1,5 МПа, это сопротивление на разрыв переводится в индивидуальные спецификации жесткости для всех дозировок в соответствии с уравнениями, представленными в USP/NF.

Пленочная оболочка.

Цветную пленочную оболочку наносили на ядра таблеток для получения стабильного и приятного для потребителя продукта, в особенности дифференциации продукта для предотвращения ошибок применения лекарственного препарата. Для этого, приготавливали суспензию для нанесения покрытия путем заполнения очищенной воды в подходящий сосуд для смешивания, и растворения пропиленгликоля и затем гидроксипропилметилцеллюлозы с помощью пропеллерной мешалки или мешалки с большим усилием сдвига. На следующей стадии, вливали водную взвесь диоксида титана, талька, желтого оксида железа и/или красного оксида железа, при необходимости (в случае таблеток с цветным пленочным покрытием) и перемешивали в растворе пленкообразующего полимера. Концентрация сухого вещества в этой суспензии для нанесения покрытия находится в диапазоне 10-15%, предпочтительно приблизительно 12-13%. Суспензия также может быть приготовлена из готовой к употреблению сухой смеси, которая содержит такие же или химически совместимых компонентов.

Приготовленные выше ядра таблеток заполняли в подходящий дражировочный котел (т.е. с перфорированным противнем и системой верхнего распыления, альтернативно, также применима Accela Cota с противнем 36 дюймов с перфорированным противнем и системой верхнего распыления, менее предпочтительным является дражировочный котел), и предварительно нагревали вплоть до температуры приблизительно 40-50°C или выше при температуре входного воздуха приблизительно 60-70°C, предпочтитель-

но при 65°C. После того, как продукт достигал этой температуры, суспензию для нанесения покрытия распыляли на ядра с помощью одной или больше распыляющих форсунок при давлении распыления приблизительно 1-5 бар в зависимости от строения форсунки, промышленного масштаба и скорости распыления. Скорость распыления приблизительно 20-600 г/мин (в зависимости от размера партии, а также скорости барабана и других производственных условий) при температуре входящего воздуха приблизительно 40-80°C, предпочтительно 60°C. Чрезвычайно важным является контролировать и поддерживать температуру продукта во время распыления на уровне между 40-50°C для достижения высокого качества пленочного покрытия. После завершения распыления, таблетки с пленочной оболочкой могут быть высушены, при необходимости, затем охлаждены до 40°C или ниже, предпочтительно до прилб. 30°C перед выгрузкой с оборудования. Общее время осуществления способа нанесения пленочного покрытия находится в диапазоне 1-4 часа (в зависимости от скорости распыления, а также размера партии), также возможны другие длительности способа.

Таблетки с пленочной оболочкой препаратов 1 и 2, соответственно, высвобождают активный компонент соединение III быстро и в значительной степени независимо от значения pH, при этом полное высвобождение происходит в течение менее 60 мин и высвобождение основной фракции (более 80%) происходит в течение менее 45 мин. В соответствии с настоящим изобретением, достигается повышенная скорость растворения активного ингредиента (фиг. 5). По меньшей мере или больше, чем 80% лекарственной нагрузки растворяется типично через 45 минут, более типично через 30 минут, наиболее типично через 15 минут, используя способ с использованием лопастной мешалки (в соответствии с USP/NF и Ph.Eur. прибор 2) условия тестирования растворимости при 50 об./мин и при pH 6,8 (900 мл 0,05 М фосфатного буфера (фиг. 5).

На основе анализа качества таблеток, полученных с помощью промышленного способа, применение соединения IIIa для приготовления препарата 2 является предпочтительным.

Препарат 1 и препарат 2 оба представляют собой полезные фармацевтические композиции.

Клинические испытания.

Предотвращение рецидива заболевания: схема исследования, критерии включения пациентов, статистический способ.

Что касается уменьшения обострения симптомов, характеризующих рецидив, включая суицидальность, клиническое испытание, описанное ниже, было создано для демонстрации эффективности соединения III относительно улучшения нарушения когнитивных функций у пациентов с шизофренией по сравнению с плацебо. Все пациенты получали стабильное антипсихотическое лечение (см. табл. 8). Исследование представляло собой межнациональное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, контролируемое клиническое исследование с проверкой результата в группе плацебо с параллельными группами.

Исследуемое лекарственное средство.

Соединение III (10, 25 и 50 мг) и соответствующее плацебо поставляли в виде таблеток с пленочной оболочкой (препарат 1).

Исследуемая популяция.

В целом, 516 пациентов с шизофренией на стабильном антипсихотическом лечении (табл. 8), как описано ниже, рандомизировали в это испытание.

Таблица 8. Нейролептические средства для сопутствующей антипсихотической терапии

Таблица 8	Соединение III 10 мг QD		Соединение II I 25 мг QD		Соединение II I 50 мг QD		Соединение II I 100 мг QD		Плацебо		Всего	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Предпочтительное наименование терапии												
Количество субъектов [N (%)]	87	(100,0)	85	(100,0)	85	(100,0)	86	(100,0)	173	(100,0)	516	(100,0)
Любая предшествующая/сопутствующая терапия [N (%)]	87	(100,0)	85	(100,0)	85	(100,0)	86	(100,0)	173	(100,0)	516	(100,0)
Антипсихотические препараты	87	(100,0)	84	(98,8)	85	(100,0)	86	(100,0)	173	(100,0)	515	(99,8)
Арипипразол	22	(25,3)	19	(22,4)	20	(23,5)	27	(31,4)	39	(22,5)	127	(24,6)
Рisperидон	18	(20,7)	17	(20,0)	19	(22,4)	15	(17,4)	37	(21,4)	106	(20,5)
Кветиапина фумарат	21	(24,1)	15	(17,6)	15	(17,6)	17	(19,8)	32	(18,5)	100	(19,4)
Оланзапин	13	(14,9)	21	(24,7)	22	(25,9)	8	(9,3)	30	(17,3)	94	(18,2)
Палиперидон	2	(2,3)	2	(2,4)	8	(9,4)	6	(7,0)	8	(4,6)	26	(5,0)
Луразидон гидрохлорид	3	(3,4)	2	(2,4)	5	(5,9)	3	(3,5)	8	(4,6)	21	(4,1)
Галоперидол	2	(2,3)	4	(4,7)	1	(1,2)	5	(5,8)	8	(4,6)	20	(3,9)
Палиперидон пальмитат	4	(4,6)	2	(2,4)	2	(2,4)	3	(3,5)	8	(4,6)	19	(3,7)
Зипрасидон гидрохлорид	3	(3,4)	4	(4,7)	1	(1,2)	4	(4,7)	5	(2,9)	17	(3,3)
Кветиапин	2	(2,3)	3	(3,5)	1	(1,2)	1	(1,2)	2	(1,2)	9	(1,7)
Зипрасидон	2	(2,3)	2	(2,4)	1	(1,2)	2	(2,3)	2	(1,2)	9	(1,7)
Блонансерин	1	(1,1)	0	(0,0)	3	(3,5)	1	(1,2)	3	(1,7)	8	(1,6)
Хлорпромазин гидрохлорид	1	(1,1)	0	(0,0)	1	(1,2)	2	(2,3)	3	(1,7)	7	(1,4)
Амисульприд	1	(1,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,2)	4	(2,3)	6	(1,2)
Галоперидол деканоат	0	(0,0)	2	(2,4)	1	(1,2)	1	(1,2)	2	(1,2)	6	(1,2)
Карбонат лития	2	(2,3)	1	(1,2)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(1,7)	6	(1,2)
Азенапин малеат	1	(1,1)	1	(1,2)	0	(0,0)	2	(2,3)	0	(0,0)	4	(0,8)
Сульприд	1	(1,1)	0	(0,0)	1	(1,2)	0	(0,0)	2	(1,2)	4	(0,8)
Хлорпромазин	2	(2,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(0,4)
Флуентиксол	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(2,3)	0	(0,0)	2	(0,4)
Предпочтительное наименование терапии	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Флуфеназин деканоат	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,2)	1	(0,6)	2	(0,4)
Флуентиксол деканоат	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,6)	1	(0,2)
Флуфеназин	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,6)	1	(0,2)
Флуфеназин гидрохлорид	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,6)	1	(0,2)
Илоперидон	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,2)	0	(0,0)	1	(0,2)
Левомепромазин	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,2)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,2)
Левосульприд	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,6)	1	(0,2)
Локсапин	1	(1,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,2)
Луразидон	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,2)	0	(0,0)	1	(0,2)
Перициазин	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,6)	1	(0,2)
Пероспирон гидрохлорид	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,6)	1	(0,2)
Перфеназин	1	(1,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,2)
Пипамперон гидрохлорид	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,2)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,2)

Критерии включения.

Пациенты с подтвержденным диагнозом шизофрении (согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств, пятая редакция (DSM-V) со следующими характерными клиническими признаками.

1) Клинически стабильные и находящиеся на остаточной (неострой) фазе их заболевания по меньшей мере в течение 8 недель.

2) Настоящее антипсихотическое и сопутствующие психотропные лекарственные средства должны соответствовать приведенным ниже критериям:

а) поддерживались на настоящих атипических (второе поколение) антипсихотических лекарственных средствах (в любой разрешенной дозированной форме),

б) и на текущей дозе по меньшей мере в течение 8 недель перед рандомизацией, и/или

в) поддерживались на настоящих типических (первое поколение) антипсихотических лекарственных средствах и на текущей дозе по меньшей мере в течение 6 месяцев, необязательно в комбинации с антихолинергическими средствами, если они получали лечение стабильной дозой по меньшей мере в течение 6 месяцев перед рандомизацией, и/или

г) поддерживались на настоящих сопутствующих психотропных лекарственных средствах, отличающихся от антихолинергических средств, противосудорожных средств и лития, и на текущей дозе по меньшей мере в течение 8 недель перед рандомизацией. Противосудорожные средства и литий разрешены, если их прием начинали по меньшей мере 6 месяцев перед рандомизацией.

3) Имели не больше, чем "умеренную" тяжесть на основе оценки галлюцинаций и бредов (Шкала оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS)- оценка положительных симптомов галлюцинаторного поведения ≤ 4 и оценка бреда ≤ 4).

4) Имели не больше, чем "умеренную" тяжесть на основе оценки положительного расстройства формального мышления (PANSS-шкала оценки концептуальной дезорганизации положительного синдрома, бал ≤ 4).

5) Имеет минимальный уровень экстрапирамидных симптомов (общий балл по шкале Симпсона-

Ангуса <6) и депрессивных симптомов (PANSS-общий психопатологический симптом депрессии бал ≤ 4).

Критерии исключения.

1) Пациент получал лечение с применением больше двух антипсихотических лекарственных средств (включая больше, чем две дозированные формы).

2) Любое суицидальное поведение за последние 2 года (т.е. истинная попытка, прерванная попытка, неудавшаяся попытка, или подготовительные действия или поведение).

3) Любые суицидальные мысли 4 или 5 типа согласно шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS) за последние 3 месяца (т.е. истинные суицидальные мысли с умыслом, но без специфичного плана, или истинные суицидальные мысли с планом и умыслом).

4) В анамнезе или диагностированы симптоматические и нестабильные/неконтролируемые желудочно-кишечные, печеночные, почечные, респираторные, сердечно-сосудистые, метаболические, иммунологические, гематологические или гормональные нарушения.

5) Заболевания центральной нервной системы (включая, но не ограничиваясь только ими, любого рода судорожные припадки, удар или любые психические расстройства, отличающиеся от шизофрении).

Рандомизация.

Пациенты, допущенные к исследованию согласно вышеуказанным критериям, распределяли случайным образом при соотношении 2:1:1:1 в одну из 5 исследуемых группы (плацебо qd, 10 мг qd, 25 мг qd, 50 мг qd, и 100 мг qd) и осуществляли лечение в течение 12 недель.

Оценка переменных.

Результаты первичных и ключевых вторичных конечных точек эффективности и первичных и вторичных конечных точек безопасности обобщены ниже.

Конечные точки эффективности.

Первичная конечная точка в этом исследовании представляла собой изменение относительно исходных значений когнитивных функций, как определяли с помощью суммарного показателя согласно исследованию измерения и лечения для улучшения познавательных способностей при шизофрении (MATRICS) Единой Когнитивной оценки (MCCB) после лечения в течение 12 недель.

Ключевая вторичная конечная точка эффективности представляла собой изменение относительно исходных значений для ежедневной функциональной способности, как определяли с помощью рейтинга по глобальной шкале оценки познавательных способностей при шизофрении (SCoRS) после лечения в течение 12 недель.

Конечные точки безопасности.

Первичными конечными точками безопасности были следующие.

Частота нежелательных явлений (AE)/серьезные нежелательные явления (включая аномалии физического обследования, основные показатели жизнедеятельности, электрокардиографическое исследование и лабораторные тесты).

Частота специфичных для протокола нежелательных явлений, представляющих особый интерес.

Значительное ухудшение болезненного состояния, как оценивали с помощью PANSS.

Суицидальность, как оценивали с помощью Шкалы оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS).

Вторичная конечная точка безопасности представляла собой изменение психопатологических симптомов, как оценено согласно PANSS.

Статистические способы.

Статистический анализ осуществляли за две стадии. Стадия 1 анализа осуществляли после того, как 70% пациентов завершили 12-недельный период лечения, и 30% пациентов случайным образом выбрали из 70% пациентов для Стадии 1 анализа. Стадия 1 анализа рассматривали как внутреннее пилотное исследование с задачей исследовать конечные точки Кембриджской автоматизированной батареи нейропсихологических тестов (CANTAB), в то время как стадию 2 рассматривали как подтверждающую стадию для тестирования первичная конечная точка, выбранной со стадии 1, в соответствии с протоколом. Не проводили адаптацию для осуществления исследования, и только плана статистического анализа был разным для двух стадий. Этот отчет обобщает результаты для стадии 2 анализа.

Использовали две анализируемые выборки. Выборка пролеченных пациентов (TS) состояла из всех пациентов, которые были рандомизированы и получали лечение с применением по меньшей мере одной дозы исследуемого лекарственного средства; эту выборку использовали для анализа результатов безопасности. Полная выборка пациентов для анализа (FAS) состояла из всех рандомизированных пациентов, которые подвергали лечению с применением по меньшей мере одной дозы исследуемого лекарственного средства и имели исходное измерение и по меньшей мере одно измерение эффективности после исходного в ходе лечения (MCCB или CANTAB). FAS использовали для первичных анализов на обеих стадиях. Для стадии 1 анализа, включали только пациентов, которые соответствовали FAS определению, и из этих пациентов, 120 выбирали случайным образом на основе заранее определенного количества пациентов для каждой группы.

На стадии 2, анализировали первичную конечную точку эффективности, используя модели сме-

шанных эффектов для многократных измерений (MMRM) на основе метода ограниченного максимального правдоподобия для изменения относительно исходных значений выбранных конечных точек CAN-TAB после лечения в течение 12 недель.

Использовали описательные статистические данные для параметров безопасности и других параметров эффективности.

Результаты.

Неожиданно, было отмечено разительное несоответствие для обоих серьезных психиатрических нежелательных явлений и суицидальности, состоящее в том, что 8/8 (100%) психиатрических SAE для госпитализации в связи с ухудшением заболевания (т.е. шизофрении, психотического расстройства), и суицидальности, приводящей к госпитализации, отмечалось в группе плацебо по сравнению с отсутствием таких случаев в любой группе, получавших дозу соединения III (табл. 9).

Эти SAE встречались у субъектов в плацебо группе для разных географических участков, как для мужчин, так и для женщин, принимающих различные антипсихотические лекарственные средства.

Таблица 9. Частота [N(%)] субъектов с серьезными нежелательными явлениями для лечения, главного класса систем и органов и предпочтительный термин - TS

Таблица 9	Соединение II I 10 мг		Соединение II I 25 мг		Соединение II I 50 мг		Соединение II I 100 мг		Плацебо		Всего	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Класс системы органов/ Предпочтительный термин												
Количество субъектов	87	(100,0)	85	(100,0)	85	(100,0)	86	(100,0)	173	(100,0)	516	(100,0)
Психические расстройства	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	8	(4,6)	8	(1,6)
Шизофрения	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(2,9)	5	(1,0)
Суицидальные мысли	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(1,7)	3	(0,6)
Психотическое расстройство	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,6)	1	(0,2)

Процентные значения рассчитывали, исходя из общего количества субъектов на лечение в качестве знаменателя.

Для отчета использовали MedDRA версию: 19.0.

Сумма психических расстройств составляла в итоге 8, поскольку один субъект имел больше одного SAE.

Эти результаты свидетельствуют о том, что с помощью введения соединения III можно спешно лечить суицидальные мысли, шизофрению, рецидивы шизофрении и психотические расстройства.

Кроме того, эффективность для вышеуказанных показаний можно подтвердить с помощью клинических испытаний, описанных далее, для предотвращения/задержки первого приступа психоза и/или лечения синдрома ослабленного психоза.

Предотвращение симптомов, приводящих к первому приступу психоза: схема исследования, критерии включения пациентов, статистический способ.

Что касается предотвращения первого приступа психоза, клиническое испытание, описанное ниже, планомерно осуществляли для оценки эффективности, безопасности и переносимости соединения III, которое вводили в виде пероральных таблеток в течение 52 недель лечения по 50 мг, два раза в сутки (BID) по сравнению с плацебо у пациентов, соответствующим диагностическим критериям для синдрома ослабленного психоза, как определено в DSM-V. Это исследование создавали для демонстрации преимуществ соединения III по сравнению с плацебо для предотвращения первого приступа психоза, а также улучшения познавательных и функциональных способностей. Исследование представляло собой межнациональное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, контролируемое клиническое исследование с проверкой результата в группе плацебо с параллельными группами.

Исследуемое лекарственное средство.

Соединение III (50 мг) и соответствующее плацебо поставляли в виде таблеток с пленочной оболочкой (препарат 2).

Исследуемая популяция.

Пациентов, которым было ≥ 16 и ≤ 30 лет, соответствующие диагностическим критериям для синдрома ослабленного психоза (APS) для DSM-V, как определено с помощью структурированного интервью относительно синдромов риска психоза (SIPS), подвергали скринингу, используя алгоритм, разработанный консорциумом Североамериканского продольного долгосрочного исследования (NAPLS) для отбора индивидуумов, у которых будет предсказан риск на уровне, больше чем 35% превращения в психоз в течение последующих 52 недель.

Критерии включения.

1) Соответствие диагностическим критериям для синдрома ослабленного психоза, как определено в DSM-V и определено с помощью SIPS, вводимого при осуществлении скрининга, и диагноз был подтвержден Центральным оценивающим комитетом после просмотра видеозаписи SIPS интервью.

2) NAPLS рассчитанная оценка риска $\geq 0,20$ при скрининге указывала на больше, чем 35% риск превращения в психоз в течение последующих 52 недель.

3) Пациенты, которые ранее не получали антипсихотических средств или которые в настоящее время принимают антипсихотическое средство. Если они принимают антипсихотическое средство, то доза

может быть снижена во время исследования (или полностью отменена), но доза не может быть повышена, если только не наблюдается существенного ухудшения симптомов психоза.

4) Возраст ≥ 16 и ≤ 30 лет во время разрешения/согласия (если это приемлемо местными органами здравоохранения).

Критерии исключения.

1) Диагноз в настоящее время или в прошлом шизофрении, шизотипического расстройства, шизоаффективного расстройства, биполярного нарушения I или II, или большого депрессивного расстройства с психотическими симптомами в соответствии с DSM-V.

2) Любое суицидальное поведение за последние 2 года (т.е. истинная попытка, прерванная попытка, неудавшаяся попытка, или подготовительные действия или поведение).

3) Любые суицидальные мысли 4 или 5 типа по Шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS) за последние 3 месяца (т.е. истинные суицидальные мысли с умыслом, но без специфичного плана, или истинные суицидальные мысли с планом и умыслом).

4) Известные заболевания центральной нервной системы (включая, но не ограничиваясь только ими, любого рода судорожные припадки или удар).

5) Значительная черепно-мозговая травма в анамнезе (>5 минут без сознания).

6) Диагноз тяжелого нарушения развития, умственной отсталости (задокументированное $IQ < 70$), нарушение познавательных способностей, или острых ослабленных симптомов, относящихся исключительно к интоксикации психотропным веществом.

Рандомизация.

Пациенты, допущенные к исследованию согласно вышеуказанным критериям, могут быть распределены случайным образом при соотношении 1:1 в одну из 2 исследуемых групп (плацебо bid, и 50 мг bid) и подвергались лечению в течение последующих 52 недель.

Оценка переменных.

Результаты первичных и ключевых вторичных конечных точек эффективности и первичных и вторичных конечных точек безопасности обобщены ниже.

Конечные точки эффективности.

Первичная конечная точка.

Первичная конечная точка представляла собой время до первого приступа психоза в течение временных границ 52 недели.

Первый приступ психоза определялся как:

один или больше следующих положительных симптомов (критерии Шкалы продромальных симптомов (SOPS)) в психотическом диапазоне (оцененные на уровне 6):

необычное содержание мыслей/бредовые идеи,

мнительность/маниакальные идеи,

бред величия,

аномалии чувствительности/галлюцинации,

нарушенная коммуникация,

или либо симптом представляет собой серьезную дезорганизацию или опасность,

или один из симптомов, указанных выше, происходит по меньшей мере один час в день со средней частотой четыре дня /неделю в течение последнего месяца,

или новое назначение или повышение дозы действующего антипсихотического средства в связи с ухудшением симптомов психоза.

Время начала первого приступа психоза определяли с использованием наилучшей оценки эксперта, как записано в интервью в Шкале продромальных симптомов (SOPS) или если пациент начинает принимать новое назначение или повышается доза антипсихотического средства.

Вторичные конечные точки.

Изменение относительно исходных значений для ежедневной функциональной способности, как определяли с помощью оценочной шкалы познавательных способностей при шифозрении (SCoRS), суммарный бал после периода лечения 24 и 52 недели.

Изменение относительно исходных значений для нейрокогнитивного суммарного показателя согласно исследованию измерения и лечения для улучшения познавательных способностей при шизофрении (MATRICS) Единой Когнитивной оценки (MCCB) после периода лечения 24 и 52 недели.

Изменение относительно исходных значений в Шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS) показатель положительных признаков, показатель негативных признаков, и суммарный показатель после периода лечения 52 недели.

Конечные точки безопасности.

Первичными конечными точками безопасности были следующие.

Частота нежелательных явлений (AE)/серьезные нежелательные явления (включая аномалии физического обследования, основные показатели жизнедеятельности, электрокардиографическое исследование и лабораторные тесты).

Частота специфичных для протокола нежелательных явлений, представляющих особый интерес.

Значительное ухудшение болезненного состояния, как оценивали с помощью PANSS.

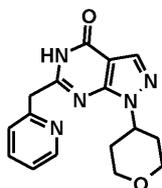
Суицидальность, как оценивали с помощью Шкалы оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS) Вторичная конечная точка безопасности представляла собой изменение психопатологических симптомов, как оценено согласно PANSS.

Статистические способы.

Для первичной конечной точки времени до первого приступа психоза, эквивалентность степеней риска тестировали с помощью теста Вальда для эффективности лечения в стратифицированной модели пропорциональной регрессии рисков Кокса на двухстороннем уровне достоверности 10%. Модель включает эффект лечения как только коварианту и стратифицирована по расчетной оценке риска NAPLS и исходному применению антипсихотических препаратов. Вторичное изменение относительно исходных конечных значений будут анализировать с использованием модели смешанных эффектов для многократных измерений (MMRM) на основе метода ограниченного максимального правдоподобия (REML).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения III

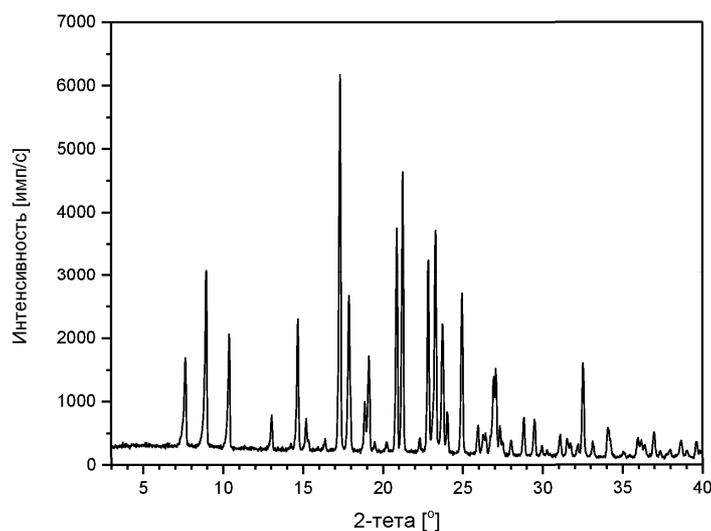


III,

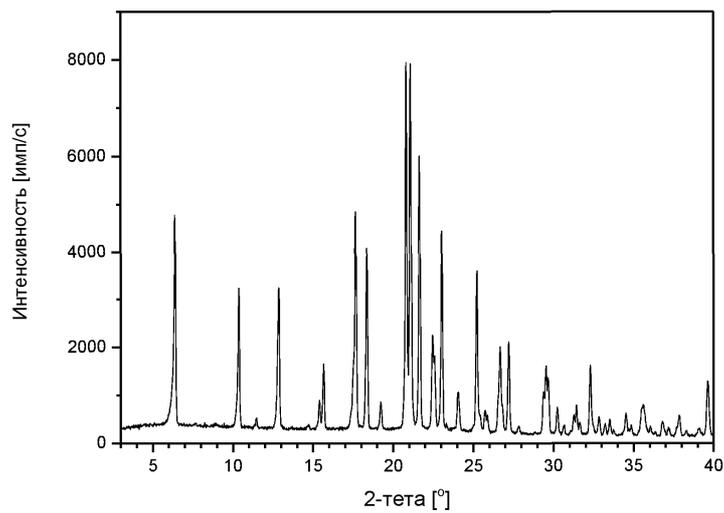
для лечения синдрома ослабленного психоза,
уменьшения рецидива шизофрении,
предотвращения/задержки рецидива шизофрении,
лечения суицидальных мыслей как симптома шизофрении, или
предотвращения первого эпизода психоза.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что соединение III вводят дополнительно к лечению с использованием другого нейролептического средства.

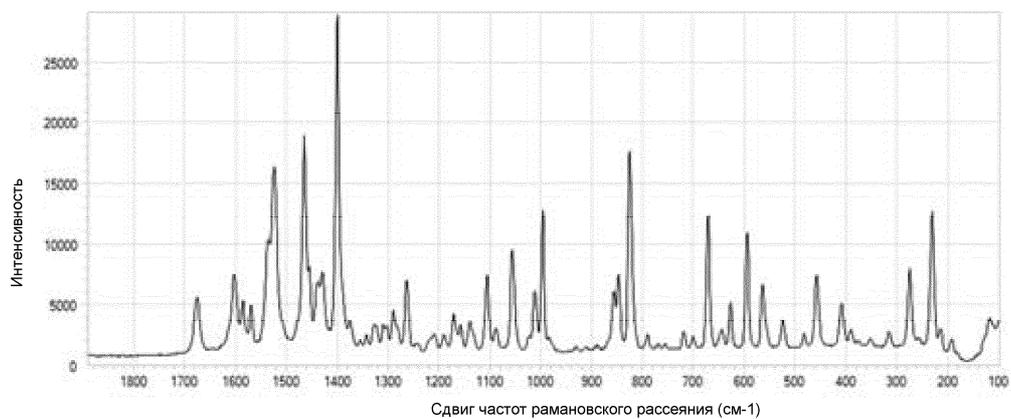
3. Применение по п.2, отличающееся тем, что нейролептическое средство выбрано из группы, включающей Арипипразол, Рисперидон, Кветиапина фумарат, Оланзапин, Палиперидон, Луразидон гидрохлорид, Галоперидол, Палиперидон пальмитат, Зипрасидон гидрохлорид, Кветиапин, Зипрасидон, Блонансерин, Хлорпромазин гидрохлорид, Амисульприд, Галоперидол деканоат, Карбонат лития, Азенапин малеат, Сульприд, Хлорпромазин, Флупентиксол, Флуфеназин деканоат, Флупентиксол деканоат, Флуфеназин, Флуфеназин гидрохлорид, Илоперидон, Левомепромазин, Левосульприд, Локсапин, Луразидон, Перициазин, Пероспирон гидрохлорид, Перфеназин, Клозапин и Пипамперон гидрохлорид.



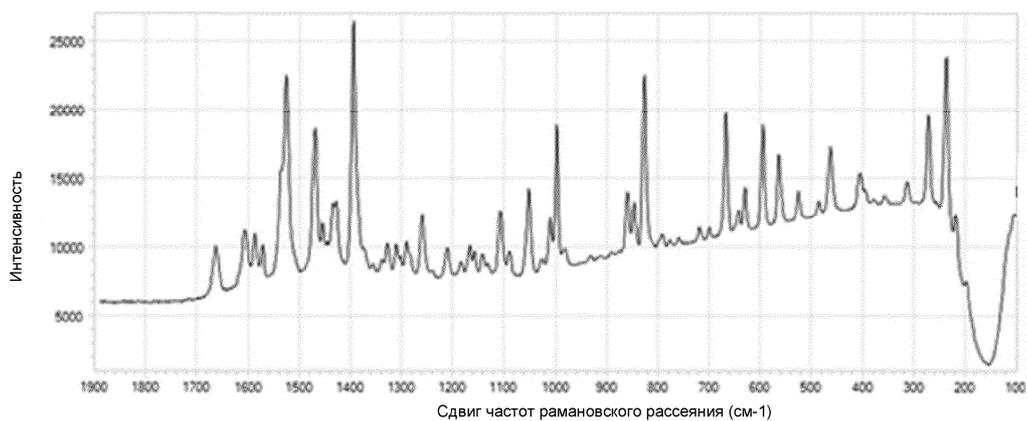
Рентгеновская порошковая дифрактограмма соединения IIIА
Фиг. 1



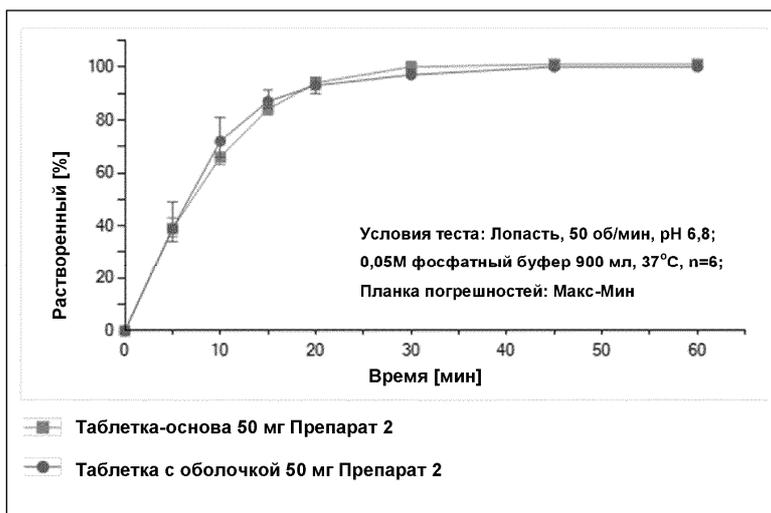
Рентгеновская порошковая дифрактограмма соединения IIIВ
Фиг. 2



Спектр рамановского рассеяния соединения IIIА
Фиг. 3



Спектр рамановского рассеяния соединения IIIВ
Фиг. 4



Профили растворения таблеток-основ и таблеток с пленочной оболочкой 50 мг препарата 2 (табл. 5 и 6), полученные из измельченного лекарственного вещества
Фиг. 5

