

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **202392390** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.11.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/50* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.02.22

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ЦЕНТАНАФАДИНА И СПОСОБЫ ИХ
ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 63/152,826; 63/241,839

(32) 2021.02.23; 2021.09.08

(33) US

(86) PCT/JP2022/007314

(87) WO 2022/181625 2022.09.01

(71) Заявитель:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:

Матин Саид Асфар, Мидидодди
Правин Кумар, Мехротра Шейли,
Шоаф Сьюзан Элизабет, Гупта Салин
(US), Судзуки Каи, Хасегава Масахиро
(JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Описан фармацевтический состав, содержащий центанафадин (CTN) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, и относящиеся к ним способы получения и применения.

A1

202392390

202392390

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ЦЕНТАНАФАДИНА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001]

В настоящем документе заявляется согласно 35 U.S.C. §119(e) преимущество предварительных заявок на патент США №№ 63/152826, поданной 23 февраля 2021 г., и 63/241839, поданной 8 сентября 2021 г., и их описание включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

[0002]

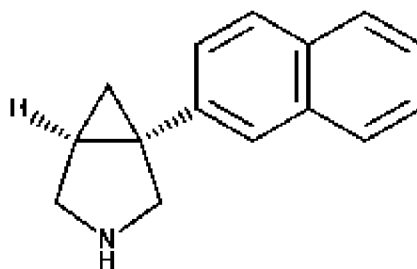
Изобретение в целом относится к фармацевтическим составам центанафадина и его фармацевтически приемлемых солей, а также к родственным способам получения и лечения, то есть лечения и предупреждения расстройств центральной нервной системы и других состояний, на которые влияют моноаминовые нейротрансмиттеры.

Предпосылки изобретения

[0003]

(1R,5S)-1-(Нафталин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан
(центанафадин) [CAS 924012-43-1]

[Химическая формула 1]



представляет собой несбалансированный тройной ингибитор обратного захвата с наибольшей эффективностью в отношении переносчика обратного захвата норадреналина (NET), в шесть раз меньше в отношении транспортера обратного захвата дофамина (DAT) и в одну четырнадцатую часть в отношении транспортера обратного захвата серотонина (SERT). Сохраняется потребность в новых фармацевтических композициях, содержащих (1R,5S)-1-(нафталин-2-

ил) -3-азабицикло[3.1.0]гексан в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли.

Сущность изобретения

[0004]

В настоящем документе предложены фармацевтические составы центанафадина или его соли, способы их получения и применения. Фармацевтические составы могут включать множество локусов, содержащих центанафадин или его фармацевтически приемлемую соль, например, гранулы, в которых каждая из множества гранул включает частицу с сердцевинкой, содержащую центанафадин или его соль и эксципиент.

[0005]

В настоящем документе предложены также фармацевтические составы, содержащие центанафадин или его соль, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения.

[0006]

В настоящем документе предложены также фармацевтические составы, содержащие центанафадин или его соль и эксципиент, где фармацевтический состав имеет многофазный профиль высвобождения при исследовании в кислой среде в течение 2 часов с последующим использованием буферной среды с pH 7,4. В настоящем документе предложены также фармацевтические составы, содержащие центанафадин или его соль и эксципиент, где состав проявляет профиль отсроченного-замедленного высвобождения *in vivo*.

[0007]

В настоящем документе предложены также фармацевтические составы, включающие множество гранул, содержащих центанафадин или его соль, где каждая из множества гранул включает частицу с сердцевинкой, содержащую центанафадин или его соль и эксципиент, где по меньшей мере часть частиц с сердцевинкой содержит центанафадин или его соль в количестве в диапазоне от около 70 мас.% до около 90 мас.%.

[0008]

В настоящем документе предложены также применение в медицине и способы лечения с использованием состава, описанного

в настоящем документе, или применение состава, описанного в настоящем документе, включающие введение состава, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом животному, необязательно, нуждающемуся в этом млекопитающему, необязательно, нуждающемуся в этом человеку.

[0009]

В настоящем документе предложены также способы получения фармацевтического состава, содержащего центанафадин или его соль, где способ включает компаундирование центанафадина или его соли со связующим с получением частиц, содержащих центанафадин или его соль, имеющих определенный диапазон размеров частиц, и нанесение покрытия по меньшей мере на часть частиц.

Краткое описание фигур

[0010]

Фигура 1 представляет собой график профилей абсорбции *in vivo* фармацевтических составов, содержащих гидрохлорид центанафадина, вводимых субъектам в соответствии с примером 2.

[0011]

Фигура 2 представляет собой график профилей абсорбции *in vivo* фармацевтических составов, содержащих гидрохлорид центанафадина, вводимых субъектам в соответствии с примером 3.

[0012]

Фигура 3 и фигура 4 представляют собой графики профилей абсорбции *in vivo* фармацевтических составов, содержащих гидрохлорид центанафадина, вводимых субъектам в соответствии с примером 4.

[0013]

Фигура 5 представляет собой график профиля растворения *in vitro*, и фигура 6 представляет собой график профиля абсорбции *in vivo* фармацевтических составов, содержащих гидрохлорид центанафадина согласно примеру 5-4.

[0014]

Фигура 7 представляет собой график профиля растворения *in vitro*, и фигура 8 представляет собой график профиля абсорбции *in vivo* фармацевтических составов, содержащих гидрохлорид центанафадина согласно примеру 5-5.

[0015]

Фигура 9 и фигура 10 представляют собой графики профиля абсорбции *in vivo* фармацевтических составов, описанных в настоящем документе, включающих гранулы с немедленным высвобождением, гранулы с замедленным высвобождением и гранулы с отсроченным высвобождением, содержащих гидрохлорид центанафадина согласно примеру 5-6.

[0016]

Фигура 11, фигура 12 и фигура 13 представляют собой графики профилей высвобождения при растворении фармацевтических составов центанафадина гидрохлорида в различных средах в соответствии с примером 6.

[0017]

Фигура 14 представляет собой график профиля высвобождения растворения составов гидрохлорида центанафадина, описанных в настоящем документе, покрытых сополимером, полученным из метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1).

[0018]

Фигура 15 и фигура 16 представляют собой графики профилей высвобождения растворения составов гидрохлорида центанафадина, описанных в настоящем документе, покрытых различными дисперсиями аммоний-метакрилатного сополимера.

[0019]

Фигура 17 представляет собой график профиля высвобождения при растворении состава гидрохлорида центанафадина по примеру 10, как описано в примере 11.

[0020]

На фигуре 18 показаны средние концентрации центанафадина в плазме, полученные в результате дозирования состава из таблицы 17 в первом фармакокинетическом исследовании (ФК), как описано в примере 12.

[0021]

На фигуре 19 показаны средние концентрации центанафадина в плазме, полученные в результате дозирования состава из таблицы 17 во втором фармакокинетическом исследовании, как описано в примере 12.

[0022]

На фигуре 20 показаны профили высвобождения при растворении для гранул согласно примеру 13.

[0023]

На фигуре 21 показаны профили высвобождения при растворении для гранул согласно примеру 14.

Описание вариантов осуществления изобретения

[0024]

В настоящем документе описаны фармацевтические составы и дозированные формы, подходящие для доставки центанафадина (CTN) или его фармацевтически приемлемой соли. CTN классифицируется как молекула BSC класса I, которая обладает высокой растворимостью и высокой проницаемостью. Как используется в настоящем документе, следует учитывать, что CTN относится к центанафадину, при этом его фармацевтически приемлемые соли также рассматриваются в качестве дополнения или в качестве одной или нескольких альтернатив CTN в каждом составе, способе и применении, описанных в настоящем документе, если явно не указано иное. Например, в каждом случае, когда упоминается CTN, в описании конкретно рассматривается использование центанафадина гидрохлорида в качестве возможного варианта. Одним из аспектов состава является структура сердцевины/покрытия, содержащая CTN в области сердцевины и область модифицированного высвобождения над областью сердцевины, например, на области сердцевины. Также рассматриваются дополнительные области. Например, область сердцевины может иметь промежуточную область между областью сердцевины и областью модифицированного высвобождения, например, в виде слоя защитного покрытия.

[0025]

Состав, описанный в настоящем документе, может быть отмерен для соответствующей дозировки CTN перед введением, или состав может быть упакован в стандартную дозированную форму, например, в капсулы, саше и т. д. В качестве альтернативы состав может быть компаундирован в виде стандартной дозированной формы, например, путем прессования в монолитную форму, такую как таблетка.

[0026]

Один вид состава включает множество областей, содержащих CTN, где множество областей CTN могут включать одну или несколько характеристик высвобождения, например, выбранных из отсроченного высвобождения, замедленного высвобождения, немедленного высвобождения и отсроченного замедленного высвобождения. Области могут быть физически соединены или разделены. Например, один вид состава включает множество содержащих CTN гранул (гранулы CTN), где каждая из множества гранул CTN включает частицу с сердцевинкой и эксципиент. В вариантах осуществления изобретения множество гранул CTN могут включать один или несколько видов гранул, выбранных из гранул с отсроченным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением, гранул с немедленным высвобождением и гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0027]

Фармацевтический состав может быть представлен в виде стандартной дозированной формы, например, в виде набора гранул, помещенных в оболочку капсулы, или в виде набора гранул, помещенных в саше. В другом варианте осуществления изобретения набор гранул спрессован в форму таблетки с экстрагранулярными компонентами или без них, например, с экстрагранулярным разрыхлителем. Другие формы будут очевидны специалисту в данной области в связи с приведенным в настоящем документе описанием.

[0028]

В настоящем документе предложен также фармацевтический состав, содержащий CTN и эксципиент, где фармацевтический состав имеет профиль абсорбции *in vivo*, который является бимодальным.

[0029]

Фармацевтический состав, описанный в настоящем документе, может быть разработан в соответствии с описанием в настоящем документе, чтобы включать один или несколько признаков или преимуществ, таких как: 1) состав необязательно может быть педиатрическим составом, так что детям или молодым людям, которые испытывают трудности с проглатыванием твердых пероральных доз, таких как таблетки или пилюли, либо пациентам

можно вводить состав CTN путем посыпания (например, на яблочное пюре или другие мягкие пищевые продукты, такие как желе) и проглатывать, не разжевывая, либо вводить через зонд для энтерального питания; 2) состав может быть эффективным для лечения одного или нескольких состояний, описанных в настоящем документе, при введении с частотой менее двух раз в день, например, по расписанию один раз в сутки; 3) состав стабилен при воздействии повышенных температур, например, 40°C, и высокой влажности, например, при относительной влажности 75%; 4) состав пригоден для производства в промышленных масштабах.

[0030]

Как указано выше, состав в соответствии с изобретением может содержать множество гранул CTN, включающих один или несколько видов, выбранных из следующих: гранулы с немедленным высвобождением, гранулы с замедленным высвобождением, гранулы с отсроченным высвобождением и гранулы с отсроченным замедленным высвобождением. Множество содержащих CTN гранул могут включать по меньшей мере часть гранул, содержащих покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение или отсроченное замедленное высвобождение лекарственного вещества, по меньшей мере часть гранул, содержащих покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, и по меньшей мере часть гранул, являющихся гранулами с немедленным высвобождением. Было показано, что такой состав проявляет выгодную фармакокинетику, подходит для введения детям и подходит для введения один раз в день. Без намерения быть связанными какой-либо конкретной теорией предполагается, что на фармакокинетику влияет множество гранул CTN, имеющих комбинацию видов гранул, обладающих свойством немедленного высвобождения, замедленного высвобождения и отсроченного высвобождения.

[0031]

Предполагается, что фармацевтические составы и способы включают варианты осуществления изобретения, охватывающие любую комбинацию одного или нескольких дополнительных необязательных элементов, признаков и стадий, описанных далее (включая показанные на фигурах и в примерах), если не указано иное.

[0032]

В юрисдикциях, запрещающих патентование способов, применяемых на человеческом организме, значение «введение» композиции человеку ограничивается назначением контролируемого вещества, которое человек будет вводить самостоятельно любым способом (например, перорально, ингаляционно, местно, инъекционно, инъекционно и т. д.). Предполагается самое широкое разумное толкование, которое согласуется с законами или правилами, определяющими патентоспособный объект. В юрисдикциях, не запрещающих патентование способов, применяемых на человеческом организме, «введение» композиций включает как способы, применяемые на человеческом организме, так и вышеуказанные действия.

[0033]

Как используется в настоящем документе, термин «содержащий» указывает на возможное включение других агентов, элементов, стадий или признаков в дополнение к указанным.

[0034]

Как используется в настоящем документе, термин замедленное высвобождение эквивалентен продленному высвобождению и замедленному высвобождению. Дозированная форма может характеризоваться общим профилем высвобождения, например, профилем, полученным из нескольких областей, когда они имеются в дозированной форме. Дозированная форма, обладающая характеристиками замедленного высвобождения, может быть охарактеризована как дозированная форма с замедленным высвобождением, даже если она дополнительно содержит область с немедленным высвобождением в дополнение к области состава с замедленным высвобождением, например, к грануле. Аналогично, дозированная форма, обладающая характеристиками замедленного высвобождения, может быть охарактеризована как дозированная форма с замедленным высвобождением, даже если она дополнительно содержит область с отсроченным высвобождением в дополнение к области состава с замедленным высвобождением, например, гранула.

[0035]

Как используется в настоящем документе, термин мас. %

представляет собой массовый процент, основанный на общей массе описываемого объекта, например, частицы с сердцевинкой, или покрытия, или полной гранулы, как описано в контексте или в явном виде. Если не указано иное, мас.% предназначен для описания массовых процентов в расчете на сухую массу (например, для частицы с сердцевинкой после сушки). Если не указано иное, термины «мас.%» и «% по массе» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0036]

Хотя приведенное в настоящем документе описание относится к гранулам, и гранулы, такие как полученные путем экструзии и сферонизации, могут иметь определенные преимущества, такие как большая однородность и размер, частицы любого размера и формы, изготовленные другими способами, в равной степени рассматриваются как альтернативы, так же, как и монолитные дозированные формы.

[0037]

Все диапазоны, указанные в настоящем документе, включают все возможные подмножества диапазонов и любые комбинации таких подмножеств диапазонов. По умолчанию, диапазоны включают указанные конечные точки, если не указано иное. Когда указан диапазон значений, подразумевается, что в указанном диапазоне изобретением охватывается каждое промежуточное значение между верхним и нижним пределом этого диапазона и любым другим указанным или промежуточным значением. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут независимо включаться в меньшие диапазоны, а также охватываются изобретением с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. В тех случаях, когда указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключаящие один или оба из этих включенных пределов, также рассматриваются как часть изобретения.

[0038]

Если прямо не указано иное, все ссылки на центанафадин в настоящем документе предназначены для охвата его фармацевтически приемлемых солей, и для каждой ссылки на центанафадин в настоящем документе конкретно рассматривается использование

гидрохлорида центанафадина в качестве варианта осуществления.

[0039]

Если прямо не указано иное, ссылка в данном документе на гранулу и ее свойства должна интерпретироваться как относящаяся в равной степени к набору гранул (например, множеству таких гранул). Аналогичным образом, если прямо не указано иное, ссылка в данном документе на частицу с сердцевинкой и ее свойства должна интерпретироваться как применимая в равной степени к набору частиц с сердцевинкой (например, множеству таких частиц с сердцевинкой).

[0040]

Как предложено в настоящем документе, центанафадин относится к (1R,5S)-1-(нафталин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексану и может включать его фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые соли известны в данной области техники и включают соли, которые являются физиологически приемлемыми в дозированном количестве и форме для введения, например, гидрохлоридные соли. Как используется в настоящем документе, «(1R,5S)-1-(нафталин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан» также следует понимать как охватывающее соединение в кристаллической и аморфной форме, включая, например, полиморфы, сольваты (включая гидраты), несольватированные полиморфы (включая ангидриты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также смеси. «Кристаллическая форма» и «полиморф» могут использоваться в настоящем документе взаимозаменяемо и означают, что они включают все кристаллические формы (1R,5S)-1-(нафталин-2-ил)-3-(1R,5S)-1-(нафталин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли, включая, например, полиморфы, сольваты (включая гидраты), несольватированные полиморфы (включая ангидраты) и конформационные полиморфы, а также их смеси, если не упоминается конкретная кристаллическая форма. В вариантах осуществления изобретения CTN представлен в виде гидрохлоридной соли CTN. В описании в настоящем документе количество CTN, массовые проценты CTN или их диапазоны в фармацевтических составах, гранулах, частицах с сердцевинкой и т.

д. применимы к свободному основанию центанафадина, а также к его фармацевтически приемлемым солям, таким образом, любое описание по массе следует рассматривать как для свободного основания CTN, так и, в качестве альтернативы, как описание, применимое к фармацевтически приемлемой форме соли, если не указано иное.

[0041]

Состав гранул

Фармацевтические составы в настоящем документе могут включать множество локусов, содержащих CTN, например, гранулы, частицы или что-либо другое, где локусы, содержащие CTN, могут включать одно или несколько свойств высвобождения, выбранных из: немедленного высвобождения, замедленного высвобождения, отсроченного высвобождения и отсроченного замедленного высвобождения. В приведенном далее описании гранулы CTN представлены в виде примеров таких типов составов. Характеристики описанных составов, например, соотношения различных видов гранул, также применимы к стандартным дозированным формам, например, наборам гранул, помещенных в капсулы.

[0042]

В одном варианте осуществления изобретения множество гранул включают смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения количество CTN по массе может быть в диапазоне соотношений от около 1:100 до около 1:1 в наборе из одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и в наборе из одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения количество CTN по массе может быть в диапазоне соотношений от около 1:50 до около 1:1 в наборе из одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и в наборе из одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением, или в диапазоне от около 1:20 до около 1:1, или в диапазоне от около 1:15 до около 1:1, например, 1:10.

[0043]

В одном варианте осуществления изобретения множество гранул

включают смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения количество CTN по массе может быть в диапазоне соотношений от около 1:100 до около 1:1 в наборе из одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и в наборе из одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения количество CTN по массе может быть в диапазоне соотношений от около 1:50 до около 1:1 в наборе из одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и в наборе из одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением, или в диапазоне от около 1:20 до около 1:1, или в диапазоне от около 1:15 до около 1:1, например, 1:10.

[0044]

В одном варианте осуществления изобретения множество гранул включают смесь одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения количество CTN по массе может быть в диапазоне соотношений от около 5:1 до около 1:5 в наборе из одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением и в наборе из одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением, в диапазоне от около 3:1 до около 1:3, или в диапазоне от около 2:1 до около 1:2, или в диапазоне от около 1,5:1 до около 1:1,5, например, около 1:1.

[0045]

В одном варианте осуществления изобретения множество гранул включают смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения количество CTN по массе может быть в диапазоне соотношений от около 1:100 до около 1:1 в наборе из одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и в наборе из одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения количество CTN по массе может быть в диапазоне соотношений от около 1:50 до около 1:1 в наборе из одной или нескольких гранул с немедленным

высвобождением и в наборе из одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением, или в диапазоне от около 1:20 до около 1:1, или в диапазоне от около 1:15 до около 1:1, например, 1:10.

[0046]

В одном варианте осуществления изобретения множество гранул включают смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения соотношение CTN в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением может представлять собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 частей по массе в расчете на массу CTN. В вариантах осуществления изобретения соотношение CTN в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением может представлять собой соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN. В вариантах осуществления изобретения соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением может представлять собой соотношение в диапазоне около 0,7-1,3:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN. В вариантах осуществления изобретения соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением может представлять собой соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN. Например, соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с

замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением может быть 1:3, 6:3, 6.

[0047]

В одном варианте осуществления изобретения множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения соотношение CTN в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным замедленным высвобождением может быть в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 частей по массе в расчете на массу CTN. В вариантах осуществления изобретения соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли может быть представлено в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным замедленным высвобождением в диапазоне соотношений около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN. В вариантах осуществления изобретения соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли может быть представлено в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением, и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением в диапазоне соотношений около 0,7-1,3:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN. В вариантах осуществления изобретения соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным замедленным высвобождением может представлять собой соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN. Например, соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с

отсроченным замедленным высвобождением может представлять собой соотношение около 1:3,6:3,6 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0048]

В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 1% до около 75% в расчете на общую массу множества гранул CTN в составе или в дозированной форме. Например, гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 1% до около 60%, или от около 1% до около 50%, или от около 5% до около 50%, или от около 5% до около 40%, или от около 5% до около 30%, или от около 5% до около 25%, или от около 10% до около 30%, 9% до около 55% или около 18% до около 28%, или от около 5% до около 20%, или от около 5% до около 15%, или от около 1% до около 25%, или от около 1% до около 10% в расчете на общую массу множества гранул CTN. В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 1% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN. В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 1% до около 25% в расчете на общую массу множества гранул CTN. В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 1% до около 10% в расчете на общую массу множества гранул CTN. В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением могут присутствовать в составе в количестве в диапазоне от около 9% до около 19% в расчете на общую массу множества гранул CTN; такие варианты осуществления, в частности, рассматриваются, когда содержание лекарственного средства составляет от 40 мас.% до около 60 мас.%, например, 50 мас.%. В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением могут присутствовать в составе в количестве в диапазоне от около 40% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN; такие варианты

осуществления, в частности, рассматриваются, когда содержание лекарственного средства составляет от 5 мас.% до около 15 мас.%, например, 10 мас.%. В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 18% до около 28% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0049]

В вариантах осуществления изобретения гранула с немедленным высвобождением или сердцевина гранулы могут включать CTN в количестве в диапазоне от около 5 мас.% до около 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы или сердцевины гранулы. Например, гранула с немедленным высвобождением или сердцевина гранулы могут включать CTN в количестве в диапазоне от около 5 мас.% до около 85 мас.%, от около 5 мас.% до около 80 мас.%, от около 5 мас.% до около 60 мас.%, от около 5 мас.% до около 30 мас.%, или от около 25 мас.% до около 60 мас.%, или от около 40 мас.% до около 60 мас.%, или от около 5 мас.% до около 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы или сердцевины гранулы. В вариантах осуществления изобретения гранула с немедленным высвобождением или сердцевина гранулы могут включать CTN в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы или сердцевины гранулы. В вариантах осуществления изобретения гранула с немедленным высвобождением или сердцевина гранулы могут включать CTN в количестве в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в грануле с немедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением или сердцевины гранулы. В вариантах осуществления изобретения гранула с немедленным высвобождением или сердцевина гранулы могут включать CTN в количестве в диапазоне от около 70 мас.% до около 90 мас.%, или от около 75 мас.% до около 80 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением или сердцевины гранулы. В вариантах осуществления изобретения фармацевтический состав в настоящем документе может включать первую гранулу с немедленным высвобождением или сердцевину гранулы, где CTN присутствует в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением или

сердцевины гранулы, и вторую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN присутствует в количестве в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением или сердцевины гранулы. В вариантах осуществления изобретения фармацевтический состав может включать сердцевину гранулы, имеющую CTN в количестве в диапазоне от около 70 мас.% до около 90 мас.% или от около 75 мас.% до около 80 мас.% в расчете на общую массу сердцевины гранулы, вместе с одним или несколькими покрытиями поверх сердцевины гранулы.

[0050]

В вариантах осуществления изобретения гранулы с замедленным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 5% до около 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN в составе или в дозированной форме. Например, гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до около 65%, или от около 10% до около 60%, или от около 20% до около 60%, или от около 25% до около 55%, или от около 25% до около 50%, или от около 35% до около 55%, или от около 40% до около 50%, или от около 45% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN. В вариантах осуществления изобретения гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN. В вариантах осуществления изобретения гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 35% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN, или около 42% до около 48%.

[0051]

В вариантах осуществления изобретения гранула с замедленным высвобождением могут включать CTN в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с замедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением. Например, гранула с замедленным высвобождением могут включать CTN в количестве в диапазоне от около 30 мас.% до около 90 мас.%, от около 40 мас.% до около 90 мас.%, или от около 50

мас.% до около 90 мас.%, или от около 50 мас.% до около 80 мас.%, или от около 50 мас.% до около 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения гранула с замедленным высвобождением могут включать CTN в количестве в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в грануле с замедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения гранула с замедленным высвобождением могут включать CTN в количестве в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в грануле с замедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением.

[0052]

В вариантах осуществления изобретения гранулы с отсроченным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 5% до около 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN в составе или в дозированной форме. Например, гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до около 65%, или от около 10% до около 70%, или от около 20% до около 60%, или от около 25% до около 55%, или от около 25% до около 50%, или от около 30% до около 55%, или от около 36% до около 46%, или от около 40% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN. В вариантах осуществления изобретения гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN. В вариантах осуществления изобретения гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 30% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN, или около 38% до около 44%.

[0053]

В вариантах осуществления изобретения гранула с отсроченным высвобождением могут включать CTN в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с отсроченным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением. Например, гранула с отсроченным высвобождением могут включать

СТН в количестве в диапазоне от около 30 мас.% до около 90 мас.%, от около 40 мас.% до около 90 мас.%, или от около 50 мас.% до около 90 мас.%, или от около 50 мас.% до около 85 мас.%, или от около 50 мас.% до около 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения гранула с отсроченным высвобождением могут включать СТН в количестве в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в грануле с отсроченным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением. В вариантах осуществления изобретения гранула с отсроченным высвобождением могут включать СТН в количестве в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в грануле с отсроченным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением.

[0054]

В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 1% до около 10% от массы состава или дозированной формы, гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе или в дозированной форме в количестве от около 45% до около 55% от массы состава или дозированной формы, и гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 40% до около 50% от массы состава или дозированной формы. В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 4% до около 28% от массы состава или дозированной формы, гранулы с замедленным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве от около 15% до около 40% от массы состава или дозированной формы, и гранулы с отсроченным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 30% до около 65% от массы состава или дозированной формы.

[0055]

В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной

форме в количестве в диапазоне от около 11% до около 17% от массы состава или дозированной формы, гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе или в дозированной форме в количестве от около 42% до около 48% от массы состава или дозированной формы, и гранулы с отсроченным высвобождением (или гранулы с отсроченным замедленным высвобождением) присутствуют в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 38% до около 44% от массы состава или дозированной формы; такие варианты осуществления особенно рассматриваются, когда содержание лекарственного средства в грануле каждого вида составляет от около 5 мас.% до около 10 мас.%, от около 45 мас.% до около 55 мас.% и от около 45 мас.% до около 55 мас.% в расчете на общую массу гранул, соответственно. В вариантах осуществления изобретения гранулы с немедленным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 43% до около 49% от массы состава или дозированной формы, гранулы с замедленным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве от около 25% до около 31% от массы состава или дозированной формы, и гранулы с отсроченным высвобождением могут присутствовать в составе или в дозированной форме в количестве в диапазоне от около 38% до около 44% от массы состава или дозированной формы; такие варианты осуществления особенно рассматриваются, когда содержание лекарственного средства в грануле каждого вида составляет от около 45 мас.% до около 55 мас.%.

[0056]

Состав гранулы с сердцевиной

Каждая из множества гранул CTN включает частицу с сердцевиной. Частица с сердцевиной содержит CTN и эксципиент. Гранула CTN может состоять непосредственно из непокрытой частицы с сердцевиной. Как дополнительно описано ниже, гранулы CTN могут включать частицу с сердцевиной и одно или несколько покрытий.

[0057]

В вариантах осуществления изобретения частицы с сердцевиной можно характеризовать по распределению частиц по размерам. В

вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть частиц с сердцевиной или все частицы с сердцевиной множества гранул CTN могут иметь размер частиц с сердцевиной (максимальный диаметр) от около 0,2 мм до около 2 мм, или от около 0,3 мм до около 1,5 мм, от около 0,4 мм до около 1,5 мм. Например, по меньшей мере часть частиц с сердцевиной множества гранул CTN имеет размер частиц с сердцевиной от около 0,2 мм до около 2 мм, или от около 0,3 мм до около 1,5 мм, от около 0,4 мм до около 1,4 мм, или от около 0,4 мм до около 1,3 мм, или от около 0,4 мм до около 1,2 мм, или от около 0,4 мм до около 1,1 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть частиц с сердцевиной множества гранул CTN имеет размер частиц с сердцевиной от около 0,5 мм до около 0,71 мм. В вариантах осуществления изобретения частицы с сердцевиной множества гранул CTN имеют размер частиц с сердцевиной от около 0,5 мм до около 0,71 мм. Размеры частиц с сердцевиной могут быть выбраны путем просеивания, например, для отбраковки частиц, размеры которых выходят за пределы желаемого диапазона. В вариантах осуществления изобретения распределение размеров частиц с сердцевиной может характеризоваться тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевиной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм. Например, распределение размеров частиц с сердцевиной может характеризоваться тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевиной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,4 мм, или от около 0,4 мм до около 1,3 мм, или от около 0,4 мм до около 1,2 мм, или от около 0,4 мм до около 1,1 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм. В вариантах осуществления изобретения распределение размеров частиц с сердцевиной характеризуется тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевиной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,5 мм до около 0,71 мм. В вариантах осуществления изобретения распределение размеров частиц с сердцевиной характеризуется тем, что по меньшей мере 80% по массе частиц с сердцевиной имеют

размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм. Например, распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 80% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,4 мм, или от около 0,4 мм до около 1,3 мм, или от около 0,4 мм до около 1,2 мм, или от около 0,4 мм до около 1,1 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм. В вариантах осуществления изобретения распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 80% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,5 мм до около 0,71 мм. В вариантах осуществления изобретения распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 90% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм. Например, распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 90% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,4 мм, или от около 0,4 мм до около 1,3 мм, или от около 0,4 мм до около 1,2 мм, или от около 0,4 мм до около 1,1 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм. В вариантах осуществления изобретения распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 90% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,5 мм до около 0,71 мм. В вариантах осуществления изобретения множество гранул CTN могут иметь средний размер частиц (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,8 мм. Например, множество гранул CTN могут иметь средний размер частиц (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,5 мм, или от около 0,2 мм до около 2,0 мм, или от около 0,7 мм до около 2,5 мм, или от около 0,7 мм до около 2,8 мм, или от около 0,5 мм до около 2,8 мм, или от около 0,8 мм до около 1,7 мм, или от около 0,5 мм до около 1,2 мм, или от около 0,5 мм до около 1,0 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм. В вариантах осуществления изобретения множество гранул CTN могут иметь средний размер частиц (диаметр)

в диапазоне от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0058]

Количество CTN в частицах с сердцевинной может представлять собой количество в диапазоне от около 5 мас.% до около 95 мас.%. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул CTN содержит частицы с сердцевинной, содержащие CTN в количестве в диапазоне от около 5 мас.% до около 75 мас.%. Например, по меньшей мере часть множества гранул CTN включает частицы с сердцевинной, содержащие CTN в количестве в диапазоне от около 5 мас.% до около 70 мас.%, или от около 10 мас.% до около 70 мас.%, или от около 20 мас.% до около 60 мас.%, или от около 30 мас.% до около 60 мас.%, или от около 40 мас.% до около 60 мас.%, или от около 45 мас.% до около 55 мас.%. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул CTN включает частицы с сердцевинной, содержащие CTN в количестве в диапазоне от около 45 мас.% до около 55 мас.%. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул CTN включает частицы с сердцевинной, содержащие CTN в количестве от около 50 мас.%. Например, гранулы с немедленным высвобождением могут включать частицу с сердцевинной включая CTN в количестве от около 10 мас.%, или от около 50 мас.%. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул CTN включает частицы с сердцевинной, содержащие CTN в количестве в диапазоне от около 25 мас.% до около 95 мас.%. Например, по меньшей мере часть множества гранул CTN включает частицы с сердцевинной, содержащие CTN в количестве в диапазоне от около 25 мас.% до около 90 мас.%, или от около 35 мас.% до около 90 мас.%, или от около 45 мас.% до около 90 мас.%, или от около 50 мас.% до около 85 мас.%, или от около 60 мас.% до около 85 мас.%, или от около 75 мас.% до около 85 мас.%, или от около 50 мас.%, около 60 мас.%, около 70 мас.%, или от около 80 мас.%. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул CTN включает частицы с сердцевинной, содержащие CTN в количестве в диапазоне от около 75 мас.% до около 85 мас.%. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул CTN включает частицы с

сердцевиной, содержащие CTN в количестве от около 80 мас.%. Например, гранулы с замедленным высвобождением могут включать частицу с сердцевинкой включая CTN в количестве от около 80 мас.%. Например, гранулы с отсроченным высвобождением включают частицу с сердцевинкой включая CTN в количестве в диапазоне от около 80 мас.%.
[0059]

Частицы с сердцевинкой, описанные в настоящем документе, содержат эксципиент. В вариантах осуществления изобретения эксципиент включает одно или несколько веществ, выбранных из наполнителя, связующего вещества, скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, полимерного покрытия, смазывающего вещества, разрыхлителя и пластификатора. В вариантах осуществления изобретения эксципиент может включать одно или несколько веществ, выбранных из наполнителя, связующего вещества, скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, полимерного покрытия и пластификатора. В вариантах осуществления изобретения эксципиент может включать наполнитель и связующее вещество. В вариантах осуществления изобретения эксципиент может включать связующее вещество и полимерное покрытие. В вариантах осуществления изобретения эксципиент может включать наполнитель, связующее вещество и полимерное покрытие. В вариантах осуществления изобретения эксципиент может включать наполнитель, связующее вещество, полимерное покрытие и пластификатор. В вариантах осуществления изобретения фармацевтический состав может не содержать разрыхлителей. В вариантах осуществления изобретения дозированная форма, содержащая фармацевтический состав может не содержать разрыхлителей.

[0060]

Наполнители могут включать, но этим не ограничиваются, лактозу, сахарозу, глюкозу, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, мелкодисперсную целлюлозу, маннит, сорбит, гидрофосфат кальция, силикат алюминия, аморфный диоксид кремния и хлорид натрия, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция. В одном варианте осуществления изобретения наполнитель не растворяется в воде, хотя он может поглощать воду. В одном

варианте осуществления изобретения наполнитель является средством сферонизации. Вспомогательные вещества для сферонизации могут включать, например, одно или несколько из кросповидона, каррагинана, хитозана, пектиновой кислоты, глицеридов, β -CD, производных целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, полипласдон-кросповидона и полиэтиленоксида. В одном варианте осуществления изобретения наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу.

[0061]

Связующие могут включать, но этим не ограничиваются, простые эфиры целлюлозы, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, пропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу, например, гипромеллозу 2910, METHOCEL™ E-5 [CAS 9004-65-3] - то же, что и гидроксипропилметилцеллюлоза HPMC от компании Sigma или DuPont™), карбоксиметилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, аравийскую камедь, трагакант, желатин, поливинилпирролидон (повидон, PVP), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, микрокристаллическую целлюлозу и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу. В одном варианте осуществления изобретения связующие выбраны из влажные связующих. В одном варианте осуществления изобретения связующее вещество выбрано из простых эфиров целлюлозы, например, гипромеллозы.

[0062]

Поверхностно-активные вещества могут включать, но этим не ограничиваются, анионные поверхностно-активные вещества, включая лаурилсульфат натрия, дезоксихолат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и стеарилфумарат натрия, неионные поверхностно-активные вещества, включая полиоксиэтиленовые эфиры и полисорбат 80, и катионные поверхностно-активные вещества, включая соединения четвертичного аммония. В одном варианте осуществления изобретения поверхностно-активное вещество выбрано из анионного поверхностно-активного вещества, например, лаурилсульфата натрия.

[0063]

Разрыхлители могут включать, но этим не ограничиваются, крахмал, поперечно-сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, кроскармеллозу кальция, поперечно-сшитый поливинилпирролидон и гликолят крахмала натрия, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилкрахмал.

[0064]

Скользкие вещества могут включать, но этим не ограничиваются, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы, стеарат магния, стеарат кальция, силикат кальция, высокодисперсный диоксид кремния, карбонат магния, лаурилсульфат магния, стеарат алюминия, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, цетанол, стеарол и тальк.

[0065]

Смазывающие вещества могут включать, но этим не ограничиваются, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия и силиконизированный тальк.

[0066]

В вариантах осуществления изобретения эксципиент может включать одно или несколько веществ, выбранных из лактозы, маннитола, кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы), поливинилпирролидона, талька, полисорбата 80, моностеарата глицерина, триэтилцитрата, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль (например, Kollicoat™ IR CAS 96734-39-3 от компании Sigma) и диоксид кремния. В вариантах осуществления изобретения эксципиент может включать микрокристаллическую целлюлозу и маннитол. В вариантах осуществления изобретения эксципиент может включать микрокристаллическую целлюлозу, тальк, гипромеллозу и полисорбат 80. В вариантах осуществления изобретения эксципиент может включать микрокристаллическую целлюлозу. В вариантах осуществления изобретения частицы с сердцевинной структурой могут включать эксципиент, содержащий микрокристаллическую целлюлозу.

[0067]

Количество наполнителя в частице с сердцевинной структурой не

ограничивается. В вариантах осуществления изобретения количество наполнителя (например, микрокристаллической целлюлозы) может быть в диапазоне от около 10 мас.% до около 90 мас.%, от около 10 мас.% до около 75 мас.%, или от около 10 мас.% до около 60 мас.%, или по меньшей мере 10 мас.%, или по меньшей мере 15 мас.%, например, около 20 мас.%, или около 30 мас.%, или около 40 мас.%, или около 50 мас.%.

[0068]

Количество связующего вещества в частице с сердцевинной оболочкой не ограничивается. В вариантах осуществления изобретения количество связующего вещества (например, гипромеллозы и/или графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоля) может быть в диапазоне от около 1 мас.% до около 10 мас.%, или от около 2 мас.% до около 8 мас.%, или от около 4 мас.% до около 6 мас.%, например, около 5 мас.%.

[0069]

Количество поверхностно-активного вещества, например, в качестве вещества для улучшения технологических свойств, в частице с сердцевинной оболочкой не ограничивается. В вариантах осуществления изобретения количество поверхностно-активного вещества (например, микрокристаллической целлюлозы) может быть в диапазоне от около 0,1 мас.% до около 1 мас.%, или от около 0,2 мас.% до около 0,8 мас.%, или от около 0,4 мас.% до около 0,6 мас.%, например, около 0,5 мас.%.

[0070]

Покрытия

Один вариант осуществления изобретения фармацевтического состава, описанного в настоящем документе, включает множество гранул, где по меньшей мере часть множества гранул является покрытой. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул может быть непокрытой. В вариантах осуществления изобретения покрытие может представлять собой одно или несколько из покрытий, выбранных из покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, и покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение. В вариантах

осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул могут включать покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул могут включать покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул могут включать покрытие, обеспечивающее отсроченное замедленное высвобождение.

[0071]

Материал покрытия, описанный в настоящем документе, например, полимер, может представлять собой покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение лекарственного вещества. В вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, может быть таким, которое будет растворяться в кишечном соке при уровне pH выше, чем в желудке, например, pH 4,5 или выше, например, в тонкой кишке, и, следовательно, позволяют высвобождать активное вещество в областях тонкой кишки или позже, но по существу не в верхней части желудочно-кишечного тракта. В одном варианте осуществления изобретения энтеросолюбильное вещество начинает растворяться в водном растворе при pH от около 4,5 до около 5,5. В другом варианте осуществления изобретения материал, обеспечивающий отсроченное высвобождение, быстро растворяется в водном растворе при pH около 5. В другом варианте осуществления изобретения материал, обеспечивающий отсроченное высвобождение, быстро растворяется в водном растворе при pH около 5,5. Например, pH-чувствительный материал может быть выбран так, что он не будет подвергаться значительному растворению до тех пор, пока дозированная форма не выйдет из желудка. pH тонкой кишки постепенно увеличивается от около 4,5 до около 6,5 в луковице двенадцатиперстной кишки, до около 7,2 в дистальных отделах тонкой кишки (подвздошной кишке). В другом варианте осуществления изобретения материал, обеспечивающий отсроченное высвобождение, будет растворяться при pH не менее 7, или не менее 7,2, или не менее 7,4, то есть для целевого высвобождения в дистальной части тонкой или толстой кишки. В другом варианте

осуществления изобретения материал, обеспечивающий отсроченное высвобождение, нерастворим в воде и желудочном соке, но вместо этого будет набухать, образуя мембрану, через которую может диффундировать активный CTN. Нерастворимый полимер также может быть выбран так, чтобы он набухал при определенном пороговом значении pH, например, при pH не менее 7, или не менее 7,2, или не менее 7,4, например, для целевого высвобождения в дистальной части тонкой или толстой кишки.

[0072]

Материалы покрытия, обеспечивающие отсроченное высвобождение лекарственного вещества, могут включать, но этим не ограничиваются одно или несколько из следующих: поперечно-сшитый поливинилпирролидон; несшитый поливинилпирролидон; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилсукцинат ацетата целлюлозы, сулцинат ацетата целлюлозы; фталат ацетата целлюлозы, гидроксипропилметилсукцинат ацетата целлюлозы, тримеллитат ацетата целлюлозы; фталат ацетата крахмала; фталат поливинилацетата; карбоксиметилцеллюлоза; фталат метилцеллюлозы; сулцинат метилцеллюлозы; фталат сулцината метилцеллюлозы; полуэфир метилцеллюлозы и фталевой кислоты; сулцинат этилцеллюлозы; карбоксиметиламид; сополимер метакрилатдивинилбензола калия; поливиниловые спирты; полиоксиэтиленгликоли; полиэтиленгликоль; альгинат натрия; галактоманнон; карбоксиполиметилен; карбоксиметилкрахмал натрия; сополимеры акриловой кислоты и/или метакриловой кислоты с мономером, выбранным из следующих: метилметакрилат, этилметакрилат, этилакрилат бутилметакрилат, гексилметакрилат, децилметакрилат, лаурилметакрилат, фенилметакрилат, метилакрилат, изопропилакрилат, изобутилакрилат или октадецилакрилат, например, EUDRAGIT™ серий -L и -S, включая L 100-55, L 30 D-55, L 100, S 100, L 12,5 и S 12,5, доступных от компании Evonik Industries, Essen, North Rhine-Westphalia, Germany; поливинилацетат; жиры; масла; воски; жирные спирты; шеллак; зеин; глютен; сополимер этилакрилата и ангидрида малеиновой кислоты; сополимер ангидрида малеиновой кислоты и винилметилового эфира; сополимер стирола и малеиновой кислоты;

ангидрид малеиновой кислоты 2-этилгексилакрилата; сополимер кротоновой кислоты и винилацетата; сополимер глутаминовой кислоты/эфира глутаминовой кислоты; монооктаноат глицерина карбоксиметилэтилцеллюлозы; полиаргинин; поли(этилен); поли(пропилен); полиэтиленоксид; поли(этилентерефталат); поли(винилизобутиловый эфир); поли(винилхлорид); и полиуретан. Можно также использовать комбинацию покрытий, обеспечивающих отсроченное высвобождение. В одном варианте осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, растворяется при pH 7,0 или выше, или 7,2 или выше, или 7,4 или выше, например, обеспечивая высвобождение в толстой кишке. Например, покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, может быть выбрано из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата. В вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, может включать одно или несколько веществ, выбранных из фталата ацетата амилозы, фталата ацетата целлюлозы, сукцината ацетата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимеров метакриловая кислота/метиловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, сополимера стирола и малеиновой кислоты, сополимера стирола и винилпиридина. В вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, может включать одно или несколько веществ, выбранных из сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата. В вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, может включать сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, например, в молярном соотношении около 7:3:1 (например, Eudragit™ FS 30 D). Eudragit™ FS 30 D представляет собой поли(метилакрилат-ко-метилметакрилат-ко-метакриловую кислоту [CAS 26936-24-3], доступную от компании

Evonik Industries. В других вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, не будет включать катионные сополимеры этилакрилата, метилметакрилата и сложного эфира метакриловой кислоты с четвертичными аммониевыми группами (например, полимеры Eudragit™ RL и Eudragit™ RS). Eudragit™ RL 30 D и Eudragit™ RS 30 D представляют собой водные дисперсии сополимеров сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты с низким содержанием четвертичных аммониевых групп, доступные от компании Evonik Industries.

[0073]

В вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, может также обеспечить замедленное высвобождения CTN. В вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, будет включать анионный полимер, необязательно, содержащий карбоксилатные фрагменты. На фигуре 7 показано, что покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, на основе сополимера метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, например, в молярном соотношении около 7:3:1 (например, Eudragit™ FS 30 D) также обладает функцией замедленного высвобождения. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, возможно, что, поскольку полимер поли(метилакрилат-ко-метилметакрилат-ко-метакриловая кислота) является анионным, имеющим отрицательно заряженные карбоксилатные фрагменты (отношение карбоксильных групп к сложноэфирным группам приблизительно 1:10), а центанафадин представляет собой положительно заряженный вторичный амин, полимер может влиять на скорость высвобождения центанафадина из гранул из-за ионного взаимодействия.

[0074]

Примеры некоторых покрытий, обеспечивающих отсроченное высвобождение, описаны в патенте США № 5225202, включая пчелиный воск и глицерилмоностеарат; пчелиный воск, шеллак и целлюлозу; и цетиловый спирт, мастику и шеллак, а также шеллак и стеариновую кислоту (патент США № 2809918); поливинилацетат и этилцеллюлозу (патент США № 3835221); и нейтральный сополимер сложных эфиров

полиметакриловой кислоты (Eudragit™ L30D) (F. W. Goodhart et al., Pharm. Tech., pp. 64-71, April 1984); сополимеры метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты (полимеры Eudragit™) или нейтральный сополимер сложных эфиров полиметакриловой кислоты, содержащий стеараты металлов (Mehta et al., патенты США №№ 4728512 и 4794001). Такие покрытия включают смеси жиров и жирных кислот, шеллака и производных шеллака и фталатов целлюлозных кислот, например, имеющих в структуре свободные карбоксильные группы. См. также Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed. 1980) на страницах 1590-1593, и Zeitova et al. (патент США № 4432966) для описания подходящих композиций энтеросолюбильного покрытия.

[0075]

Материал покрытия, описанный в настоящем документе, например, полимер, может представлять собой покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение лекарственного вещества. Неограничивающий список подходящих материалов, обеспечивающих замедленное высвобождение, включает гидрофильные и/или гидрофобные материалы, такие как камеди, простые эфиры целлюлозы, акриловые смолы, материалы, полученные из белков, воски, шеллак и масла, такие как гидрогенизированное касторовое масло и гидрогенизированное растительное масло. Однако в соответствии с настоящим изобретением может быть использован любой фармацевтически приемлемый гидрофобный или гидрофильный материал, обеспечивающий замедленное высвобождение, который способен обеспечить замедленное высвобождение СТН. В вариантах осуществления изобретения покрытия, обеспечивающие замедленное высвобождение, могут включать одно или несколько веществ, выбранных из алкилцеллюлоз, таких как этилцеллюлоза, полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислоты; и простые эфиры целлюлозы, особенно гидроксипропилцеллюлозы (особенно гидроксипропилметилцеллюлозы) и карбоксиалкилцеллюлозы. Предпочтительные полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислоты включают метилметакрилат, сополимеры метилметакрилата, этоксиэтилметакрилаты, этилакрилат, триметил

аммониоэтилметакрилат, цианоэтилметакрилат, сополимер
 аминоалкилметакрилата, поли(акриловую кислоту),
 поли(метакриловую кислоту), сополимер метакриловой кислоты и
 алкиламина, поли(метилметакрилата), поли(метакриловую кислоту
 (ангидрид), полиметакрилат, полиакриламид, поли(ангидрид
 метакриловой кислоты) и сополимеры глицидилметакрилата. В одном
 варианте осуществления изобретения материал покрытия,
 обеспечивающий замедленное высвобождение, нерастворим в воде.

[0076]

В вариантах осуществления изобретения покрытие,
 обеспечивающее замедленное высвобождение, может включать одно
 или несколько веществ, выбранных из алкилцеллюлозы, например,
 этилцеллюлозы, полимера акриловой кислоты, полимера метакриловой
 кислоты, сополимера акриловой кислоты, сополимера метакриловой
 кислоты и гидроксиалкиловых эфиров целлюлозы (особенно
 гидроксипропилметилцеллюлозы) и карбоксиалкилцеллюлоз. В
 вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее
 замедленное высвобождение, может включать одно или несколько
 веществ, выбранных из гидроксиалкилцеллюлозы,
 карбоксиалкилцеллюлозы, метилметакрилата, сополимера
 метилметакрилата, этоксиэтилметакрилата, этилакрилата, триметил
 аммониоэтилметакрилата, цианоэтилметакрилата, сополимера
 аминоалкилметакрилата, поли(акриловой кислоты),
 поли(метакриловой кислоты), сополимера метакриловой кислоты и
 алкиламина, поли(метилметакрилата), поли(метакриловой кислоты)
 (ангидрида), полиметакрилата, полиакриламида, поли(ангидрида
 метакриловой кислоты) и сополимера глицидилметакрилата. В
 вариантах осуществления изобретения полимеры, обеспечивающие
 замедленное высвобождение, могут включать одно или несколько
 веществ, выбранных из поли[этилакрилата, метилметакрилата,
 хлорида триметиламмониоэтилметакрилата],
 гидроксипропилметилцеллюлозы и поли[этилакрилата,
 метилметакрилата]. В вариантах осуществления изобретения
 полимер, обеспечивающей замедленное высвобождение, может
 включать поли[этилакрилат, метилметакрилат], например, в
 молярном соотношении около 2:1 (например, EudragitTM NM 30 D). В

вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение могут включать одно или несколько веществ, выбранных из EUDRAGIT™ серий -RL, -RS, -NE и -NM, включая RL30D, RS30D, NE 30 D, NM 30 D, доступных от компании Evonik Industries. Также может быть использована комбинация покрытий с замедленным высвобождением. Eudragit™ NM 30D [CAS 9010-88-4] и Eudragit™ NE 30D [CAS 9010-88-2] представляют собой водную дисперсию нейтрального сополимера на основе этилакрилата и метакрилата с содержанием полимера приблизительно 30%, доступную от компании Evonik Industries. В вариантах осуществления изобретения полимер, обеспечивающей замедленное высвобождение, может включать этилцеллюлозу, например, покрытие Aquacoat™ ECD 30 D, доступное от компании DuPont™.

[0077]

К покрытиям, обеспечивающим отсроченное высвобождение лекарственного вещества, можно добавить один или несколько пластификаторов, чтобы повысить их пластичность и уменьшить хрупкость, как это известно в данной области техники. Подходящие пластификаторы известны в данной области и включают, например, бутилцитраты, триэтилцитрат, диэтилфталат, дибутилсебагинат, ПЭГ (например, ПЭГ 6000), ацетилтриэтилцитрат и триацетин. В одном варианте осуществления изобретения пластификатор представляет собой триэтилцитрат. В то время как некоторые покрытия, обеспечивающие отсроченное высвобождение, и/или покрытия, обеспечивающие замедленное высвобождение, являются гибкими и не требуют добавления пластификаторов, более хрупкие полимеры (например, типа Eudragit™ L/S, Eudragit™ RL/RS и Eudragit™ FS 30 D) выигрывают от присутствия пластификаторов, например, в диапазоне от 5 мас.% до 30 мас.% в расчете на сухую массу полимера, например, от около 8 мас.% до около 12 мас.% PlasACRYL™ T20, доступного от компании Evonik Industries, антиадгезионной системы, которая содержит моностеарат глицерина, триэтилцитрат и полисорбат 80 с содержанием твердого вещества около 20%.

[0078]

Один или несколько агентов, препятствующих слипанию

(антиадгезивы), также могут быть добавлены к смеси для энтеросолюбильного покрытия, чтобы уменьшить липкость пленки и предотвратить агломерацию, как это известно в данной области техники. Агенты, препятствующие слипанию, включают тальк и глицерилмоностеарат, пирогенный диоксид кремния (например, AEROSIL™ 200, доступный от компании Evonik Industries), осажденный диоксид кремния (например, SIPERNAT™ PQ) и, например, стеарат магния. Агенты, препятствующие слипанию, могут быть использованы в любом подходящем количестве, например, в диапазоне от около 10 мас.% до 100 мас.% в расчете на массу сухого полимера, или от около 1 мас.% до около 30 мас.%, или от около 10 мас.% до около 50 мас.%, или от около 10 мас.% до около 30 мас.%, или от около 15 мас.% до около 30 мас.%. Например, в одном варианте осуществления изобретения количество талька находится в диапазоне от 15 мас.% до около 30 мас.% в расчете на массу сухого полимера. В другом варианте осуществления изобретения количество талька находится в диапазоне от 1 мас.% до около 10 мас.% в расчете на массу сухого полимера.

[0079]

К покрытию, обеспечивающему отсроченное высвобождение, и/или покрытию, обеспечивающему замедленное высвобождение, также могут быть одно или несколько поверхностно-активных веществ добавлены для улучшения смачиваемости подложки и/или стабилизации суспензий, как это известно в данной области техники. Поверхностно-активные вещества включают, например, полисорбат 80, моноолеат сорбитана и додецилсульфат натрия.

[0080]

Покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение а, и/или покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, может быть сформировано любым подходящим способом. Процессы нанесения покрытия включают, например, дражирование, покрытие в псевдооживленном слое и сухое покрытие (например, тепловое сухое покрытие и электростатическое сухое покрытие). Дражирование и покрытие в псевдооживленном слое с использованием растворителя являются хорошо зарекомендовавшими себя процессами. В жидком покрытии энтеросолюбильное вещество и необязательные эксципиенты

(например, пигменты, пластификаторы и/или агенты, препятствующие слипанию) смешивают в органическом растворителе или воде с получением раствора или дисперсии. Раствор или дисперсию покрытия распыляют на твердые дозированные формы в тарельчатой машине для нанесения покрытий или в сушилке с псевдоожиженным слоем и сушат горячим воздухом. Например, в процессе нанесения покрытия в псевдоожиженном слое Вурстера жидкость для покрытия распыляется снизу аппарата с псевдоожиженным слоем, тогда как в альтернативном варианте жидкость для покрытия наносится распылением сверху, а в другом альтернативном варианте применяется тангенциальное распыление.

[0081]

Количество нанесенного покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение, достаточно для достижения желаемых характеристик высвобождения. Например, в одном варианте осуществления изобретения количество покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение, будет достаточным для удовлетворения требований Фармакопеи США (USP) <711> (USP 43-NF 38 2S) для дозированных форм с отсроченным высвобождением, при отсутствии высвобождения 10,0 мас.% лекарственного средства через 2 часа в 0,1н HCl. В другом аспекте состав будет достаточным для высвобождения по меньшей мере 80% активного вещества на буферной стадии, например, с использованием метода растворения USP 43-NF 37 2S, раздел <711>.

[0082]

В одном варианте осуществления изобретения среднее количество покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинкой, составляет по меньшей мере 10 мас.% от общей массы гранулы CTN. В вариантах осуществления изобретения среднее количество покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, нанесенное на частицу с сердцевинкой, находится в диапазоне от около 10 мас.% до около 50 мас.%, или от около 10 мас.% до около 40 мас.%, или от около 10 мас.% до около 30 мас.%, или от около 20 мас.%, или от около 12 мас.% до около 50 мас.%, или от около 12 мас.% до около 35 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN. В вариантах

осуществления изобретения среднее количество покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, находится в диапазоне от около 15 мас.% до около 45 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN.

[0083]

В одном варианте осуществления изобретения среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет по меньшей мере 5 мас.% от общей массы гранулы CTN с покрытием. В вариантах осуществления изобретения среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, находится в диапазоне от около 5 мас.% до около 50 мас.%, или от около 7,5 мас.% до около 45 мас.%, или от около 10 мас.% до около 40 мас.%, или от около 15 мас.%, или от около 5 мас.% до около 40 мас.%, 15 мас.% до около 40 мас.%, или от около 20 мас.% до около 40 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN с покрытием. В вариантах осуществления изобретения среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет от около 20 мас.% до около 40 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN с покрытием.

[0084]

В другом варианте осуществления изобретения среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет по меньшей мере 5 мас.% прибавки массы в расчете на общую массу гранулы CTN без покрытия. В вариантах осуществления изобретения среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, находится в диапазоне от около 5 мас.% до около 60 мас.%, или от около 15 мас.% до около 60 мас.%, или от около 20 мас.% до около 50 мас.%, или от около 5 мас.% до около 40 мас.%, 15 мас.% до около 40 мас.%, или от около 20 мас.% до около 40 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN без покрытия. В вариантах осуществления изобретения среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет

от около 20 мас.% до около 40 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN без покрытия.

[0085]

В гранулы с покрытием можно в виде порошка добавить дополнительное смазывающее вещество (скользящее вещество, агент, препятствующий слипанию). Агенты, препятствующие слипанию, включают, например, тальк, глицерилмоностеарат, пирогенный диоксид кремния (например, AEROSIL™ 200) и осажденный диоксид кремния (например, SIPERNAT™ PQ). Например, к гранулам с покрытием можно добавить порошок талька, например, в количестве от 0,1 мас.% до около 3 мас.% в расчете на общую массу гранул.

[0086]

Кроме того, покрытия, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать порообразователь. Скорость высвобождения CTN из материалов покрытия, обеспечивающего высвобождение лекарственного вещества, может быть низкой и может быть увеличена за счет добавления в покрытие порообразователей. Порообразователи часто представляют собой гидрофильные полимеры, которые растворяются в воде и/или желудочной среде с образованием пор в слое покрытия. Количество и вид порообразователя может быть выбран таким образом, чтобы влиять на профиль высвобождения и достигать желаемого профиля высвобождения. В вариантах осуществления изобретения порообразователь может включать одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полуксамера 188, поливинилпирролидона, d-маннитола, метилцеллюлозы, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль, а также сахара. В вариантах осуществления изобретения порообразователь может включать одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона. В вариантах осуществления изобретения порообразователь включает гидроксипропилметилцеллюлозу. В вариантах осуществления изобретения порообразователь не включает поливинилпирролидон. В вариантах осуществления изобретения порообразователь не включает поливинилпирролидон, когда

покрытие, обеспечивающее высвобождение лекарственного вещества, включает этилцеллюлозу. Порообразователь может быть включен в покрытие, обеспечивающее высвобождение лекарственного вещества, в количестве в диапазоне от около 5 мас.% или больше, или от около 10 мас.% или больше, или от около 13 мас.% или больше, или от около 15 мас.% или больше, или от около 5 мас.% до около 20 мас.% в расчете на общую массу покрытия. В вариантах осуществления изобретения порообразователь присутствует в количестве от около 15 мас.% в расчете на общую массу покрытия, или меньше чем 50 мас.%, или меньше чем 20 мас.%, или в диапазоне от около 1 мас.% до около 16 мас.%, или от около 1 мас.% до около 12 мас.% в расчете на общую массу покрытия.

[0087]

В настоящем документе также предполагается, что по меньшей мере часть или все множество гранул включают покрытие, которое содержит только растворимый полимер, не влияющий на высвобождение CTN из состава, такое как защитное покрытие. В вариантах осуществления изобретения защитное покрытие может включать гидроксипропилметилцеллюлозу. В вариантах осуществления изобретения перед нанесением других покрытий гранулы с сердцевинкой могут быть покрыты защитным покрытием. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть частиц с сердцевинкой имеет защитное покрытие.

[0088]

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтический состав может включать множество гранул CTN, заключенных в один или несколько контейнеров, например, выбранных из капсулы, саше или стик-пака. В вариантах осуществления изобретения фармацевтический состав включает множество гранул CTN, заключенных в капсулу. Известны мягкие и твердые капсулы. В одном варианте осуществления изобретения капсула представляет собой твердую капсулу, например, желатиновую капсулу или твердую капсулу на растительной основе.

[0089]

Таким образом, например, один вариант осуществления изобретения, сочетающий различные признаки, описанные выше,

включает фармацевтический состав, содержащий множество гранул CTN, где гранулы включают частицу с сердцевинкой, содержащую CTN и наполнитель (необязательно, микрокристаллическую целлюлозу и/или маннитол), где частицы с сердцевинкой характеризуются распределением частиц по размерам (максимальный диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 1,5 мм, или от около 0,3 мм до около 1,2 мм, или от около 0,5 мм до около 0,85 мм, и где частицы с сердцевинкой могут иметь необязательное покрытие окружающее частицу с сердцевинкой, где множество гранул CTN включает гранулу с немедленным высвобождением, гранулу с замедленным высвобождением и гранулу с отсроченным высвобождением.

[0090]

Стандартная дозированная форма, содержащая состав CTN, описанный в настоящем документе, может включать любую подходящую дозировку CTN. Например, количество CTN в стандартной дозированной форме может быть в диапазоне от 1 мг до 1800 мг, например, от 10 мг до 1800 мг, например, от 25 мг до 1800 мг, например, от 10 мг до 1600 мг, например, от 10 мг до 1200 мг, например, от 50 мг до 490 мг, например, от 50 мг до 250 мг, например, от 50 мг до 1200 мг, например, от 50 мг до 1000 мг, например, от 75 мг до 1000 мг, например, от 75 мг до 800 мг, например, от 75 мг до 500 мг, например, от 100 мг до 750 мг, например, от 100 мг до 500 мг, например, от 100 мг до 400 мг, например, от 100 мг до 300 мг, например, от 100 мг до 200 мг.

[0091]

Функциональные характеристики

Как указано выше, фармацевтический состав или дозированная форма могут быть с успехом разработаны таким образом, чтобы они имели одну или несколько фармакокинетических характеристик, например, у людей. Фармацевтические составы в настоящем документе могут характеризоваться количеством CTN, высвобождаемым *in vitro* в течение заданного периода времени. В вариантах осуществления изобретения, где фармацевтический состав включает гранулы с немедленным высвобождением, по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с немедленным

высвобождением за время в диапазоне от 0 до 2 часов. В вариантах осуществления изобретения, где фармацевтический состав включает гранулы с замедленным высвобождением, по меньшей мере 90% СТН высвобождается из гранул с замедленным высвобождением за время в диапазоне от 2 до 6 часов. В вариантах осуществления изобретения, где фармацевтический состав включает гранулы с отсроченным высвобождением, по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов. В вариантах осуществления изобретения, где фармацевтический состав включает гранулы с отсроченным замедленным высвобождением, по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов.

[0092]

В вариантах осуществления изобретения состав или дозированная форма могут характеризоваться одним или несколькими профилями высвобождения *in vivo* и/или *in vitro*, выбранными из немедленного высвобождения, замедленного высвобождения, отсроченного высвобождения и отсроченного замедленного высвобождения. В вариантах осуществления изобретения состав, например, подходящий для педиатрического применения, необязательно может иметь многофазный профиль высвобождения при исследовании в кислой среде в течение 2 часов с последующим использованием буферной среды с pH 7,4. Например, профиль высвобождения при определении в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл 0,1н соляной кислоты при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин в течение 2 часов, затем аппарата I (корзина) в 1000 мл фосфатного буферного раствора с pH 7,4 при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин в течение 16 часов может представлять собой многофазный профиль высвобождения, необязательно, по меньшей мере двухфазный профиль высвобождения, необязательно, по меньшей мере трехфазный профиль высвобождения. Такой профиль необязательно может характеризоваться высвобождением от около 22% до около 45% СТН на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 40% до около 65% СТН на 8-часовой

отметке, и, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 65% до около 95% CTN на 12-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках. В другом варианте осуществления изобретения такой профиль может характеризоваться высвобождением от около 24% до 48% CTN на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 66% CTN на 6-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 86% CTN на 10-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках. Кроме того, необязательно, профиль высвобождения может характеризоваться высвобождением от 49% до 73% на 4-часовой отметке.

[0093]

Фармацевтический состав в настоящем документе необязательно может характеризоваться наличием профиля абсорбции *in vivo*, который является бимодальным. В вариантах осуществления изобретения фармацевтический состав с бимодальным профилем абсорбции *in vivo* обеспечивает первую $C_{\text{макс}}$ центанафадина в плазме за время в диапазоне от 0 до 4,5 часов, или от около 0,5 часов до около 2 часов, или от около 3,5 часов до около 4,5 часов. В вариантах осуществления изобретения первая $C_{\text{макс}}$ центанафадина в плазме, обеспечиваемая множеством гранул CTN, находится в диапазоне от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл или от около 325 нг/мл до около 390 нг/мл. В вариантах осуществления изобретения фармацевтический состав с бимодальным профилем абсорбции *in vivo* обеспечивает вторую $C_{\text{макс}}$ центанафадина в плазме за время в диапазоне от около 6 часов до 10 часов, или от около 7 часов до 9 часов, или от около 7,5 до около 8,5 часов. В вариантах осуществления изобретения вторая $C_{\text{макс}}$ центанафадина в плазме, обеспечиваемая множеством гранул CTN, находится в диапазоне от около 450 нг/мл до около 550 нг/мл или от около 470 нг/мл до около 530 нг/мл. В вариантах осуществления изобретения профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ центанафадина в плазме и вторую $C_{\text{макс}}$ центанафадина в плазме, где первая $C_{\text{макс}}$ центанафадина в плазме и вторая $C_{\text{макс}}$ центанафадина в плазме разделены

промежутком времени в диапазоне от 1,5 до 8,5 часов, или от около 2 часов до около 6 часов, или от около 3 часов до около 5 часов.

[0094]

Фармацевтический состав, описанный в настоящем документе, и его применение могут быть разработаны для обеспечения одной или нескольких из следующих характеристик фармакокинетического профиля.

[0095]

Состав может обеспечить субъекту относительно быстрое увеличение концентрации центанафадина в плазме, чтобы приблизиться к терапевтической концентрации или достичь ее за относительно короткий промежуток времени. Так, например, состав может обеспечить взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 1 час после введения дозы ($C_{1ч}$) по меньшей мере 150 нг/мл, или по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 280 нг/мл, или в диапазоне от около 180 нг/мл до около 610 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 590 нг/мл, или от около 220 нг/мл до около 540 нг/мл, или от около 245 нг/мл до около 490 нг/мл; необязательно, такое воздействие может быть достигнуто при дозировках в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN, например, 164,4 мг CTN.

[0096]

Состав может обеспечить взрослому субъекту кумулятивное воздействие CTN в плазме у субъекта через 1 час после введения дозы ($AUC_{0-1ч}$) по меньшей мере 30 нг·ч/мл, или по меньшей мере 40 нг·ч/мл, или по меньшей мере 100 нг·ч/мл, или по меньшей мере 200 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 30 нг·ч/мл до около 500 нг·ч/мл, или от около 32 нг·ч/мл до около 480 нг·ч/мл, или от около 36 нг·ч/мл до около 440 нг·ч/мл, или от около 40 нг·ч/мл до около 400 нг·ч/мл; необязательно, такое воздействие может быть достигнуто при дозировках в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN, например, 164,4 мг CTN.

[0097]

Состав может поддерживать концентрацию CTN в плазме у взрослого субъекта в терапевтическом диапазоне в течение

продолжительного периода времени для обеспечения постоянной эффективности. Так, например, препарат может обеспечивать концентрацию CTN в плазме после введения дозы, которая остается по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 280 нг/мл, или по меньшей мере 300 нг/мл, или по меньшей мере 1000 нг/мл, или по меньшей мере 1500 нг/мл, или в диапазоне от около 150 нг/мл до около 4125 нг/мл, или от около 160 нг/мл до около 3960 нг/мл, или от около 180 нг/мл до около 3630 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 3300 нг/мл в течение периода времени от 2 до 8 часов после введения дозы; необязательно, такая концентрация в плазме может быть достигнута при дозировках в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN, например, 164,4 мг CTN.

[0098]

Состав или его применение могут обеспечить взрослому субъекту кумулятивное воздействие CTN в плазме в течение периода времени 0-8 часов после введения дозы ($AUC_{0-8ч}$) по меньшей мере 1275 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1530 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1700 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2500 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 1275 нг·ч/мл до около 6250 нг·ч/мл, или от около 1275 нг·ч/мл до около 6250 нг·ч/мл, или от около 1360 нг·ч/мл до около 6000 нг·ч/мл, или от около 1530 нг·ч/мл до около 5500 нг·ч/мл, или от около 1700 нг·ч/мл до около 5000 нг·ч/мл; необязательно, такое воздействие может быть достигнуто при дозировках в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN, например, 164,4 мг CTN. Состав может обеспечить кумулятивное воздействие на плазму в течение периода времени 2-8 часов после введения дозы ($AUC_{2-8ч}$) по меньшей мере 1050 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1120 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1330 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2500 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 1050 нг·ч/мл до около 5250 нг·ч/мл, или от около 1120 нг·ч/мл до около 5040 нг·ч/мл, или от около 1260 нг·ч/мл до около 4620 нг·ч/мл, или от около 1330 нг·ч/мл до около 4410 нг·ч/мл, или от около 1400 нг·ч/мл до около 4200 нг·ч/мл; необязательно, такое воздействие может быть достигнуто при дозировках в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN,

например, 164,4 мг CTN.

[0099]

Фармацевтический состав или его применение могут обеспечить взрослому субъекту концентрацию CTN в плазме через 12 часов после введения ($C_{12ч}$) по меньшей мере 95 нг/мл, или по меньшей мере 160 нг/мл, или по меньшей мере 230 нг/мл, или по меньшей мере 360 нг/мл, или в диапазоне от около 95 нг/мл до около 450 нг/мл, или от около 100 нг/мл до около 435 нг/мл, или от около 110 нг/мл до около 400 нг/мл, или от около 30 нг/мл до около 360 нг/мл; необязательно, такая концентрация в плазме может быть достигнута при дозировках в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN, например, 164,4 мг CTN.

[0100]

Фармацевтический состав или его применение могут обеспечить взрослому субъекту относительно быстро снижающуюся концентрацию CTN в плазме через 12 часов после введения, чтобы способствовать относительно низкой концентрации CTN в плазме через 16 часов после введения и до следующей дозы. Так, например, отношение концентрации в плазме через 16 часов после введения к концентрации в плазме через 12 часов после введения ($C_{16ч}/C_{12ч}$) может быть меньше чем 1, или 0,75 или меньше, или 0,5 или меньше, или 0,3 или меньше, или в диапазоне от около 0,5 до 0,1; необязательно, такое соотношение может быть достигнуто при дозировке в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN, например, 164,4 мг CTN.

[0101]

Фармацевтический состав или его применение могут обеспечить взрослому субъекту концентрацию CTN в плазме через 16 часов после введения, составляющую меньше чем 375 нг/мл, или меньше чем 300 нг/мл, или меньше 250 нг/мл, или меньше чем 230 нг/мл, или меньше чем 200 нг/мл, или меньше чем 100 нг/мл, или в диапазоне от около 60 нг/мл до около 375 нг/мл, или от около 64 нг/мл до около 300 нг/мл, или от около 76 нг/мл до около 250 нг/мл, или от около 80 нг/мл до около 300 нг/мл; необязательно, такое воздействие может быть достигнуто при дозировках в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN, например, 164,4

мг СТН. Например, концентрация в плазме может быть относительно низкой тогда, когда надо облегчить повторный прием один раз в день без накопления СТН. В другом аспекте концентрация в плазме может быть относительно низкой тогда, когда надо избежать одного или нескольких неблагоприятных эффектов, например, бессонницы у субъекта, например, когда введение происходит утром.

[0102]

Фармацевтический состав или его применение могут обеспечить взрослому субъекту кумулятивное воздействие СТН в плазме в течение 24-часового периода после введения ($AUC_{0-24ч}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2880 нг·ч/мл, или по меньшей мере 3200 нг·ч/мл, или по меньшей мере 5000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 7100 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2400 нг·ч/мл до около 12500 нг·ч/мл, или от около 2560 нг·ч/мл до около 12000 нг·ч/мл, или от около 2880 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл, или от около 3040 нг·ч/мл до около 10500 нг·ч/мл, или от около 3200 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 7000 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл. Фармацевтический состав или его применение могут обеспечить взрослому субъекту кумулятивное воздействие СТН в плазме в течение 48 часов после введения ($AUC_{0-48ч}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл, или 2880 нг·ч/мл, или 3200 нг·ч/мл, 5000 нг·ч/мл, или 7100 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2400 нг·ч/мл до около 12500 нг·ч/мл, или от около 2560 нг·ч/мл до около 12000 нг·ч/мл, или от около 2880 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл, или от около 3040 нг·ч/мл до около 10500 нг·ч/мл, или от около 3200 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 7000 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл; необязательно, такое воздействие может быть достигнуто при дозировках в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг СТН, например, 164,4 мг СТН.

[0103]

Фармацевтический состав или его применение могут обеспечить взрослому субъекту кумулятивное воздействие СТН в плазме в период после введения ($AUC_{0-инф}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл, или 2880 нг·ч/мл, или 3200 нг·ч/мл, 5000 нг·ч/мл, или 7100 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2400 нг·ч/мл до около 12500 нг·ч/мл,

или от около 2560 нг·ч/мл до около 12000 нг·ч/мл, или от около 2880 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл, или от около 3040 нг·ч/мл до около 10500 нг·ч/мл, или от около 3200 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 7000 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл; необязательно, такое воздействие может быть достигнуто при дозировках в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN, например, 164,4 мг CTN.

[0104]

Фармацевтический состав или его применение могут обеспечить взрослому субъекту время достижения максимальной концентрации CTN в плазме ($t_{\text{макс}}$) в диапазоне от около 1,5 часов до около 11 часов, или от около 2,25 часов до около 10 часов, или от около 2,7 часов до около 8,8 часов, или от около 3 часов до около 8 часов, или от около 4 часов до около 6 часов.

[0105]

Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, может характеризоваться механизмом высвобождения активного фармацевтического ингредиента (API), например, гидрохлорида центанафадина. В вариантах осуществления изобретения одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения, включающий один или несколько механизмов растворения, диффузии, эрозии, осмоса, разделения, набухания и нацеливания. В вариантах осуществления изобретения одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм диффузионного высвобождения. В вариантах осуществления изобретения одна или несколько из множества гранул CTN имеют пористую матрицу, приводящую к механизму диффузионного высвобождения. В вариантах осуществления изобретения одна или несколько из множества гранул CTN имеют комбинацию механизма высвобождения при растворении, запускаемого pH, и механизма высвобождения при диффузии. В вариантах осуществления изобретения одна или несколько из множества гранул CTN имеют комбинацию механизма высвобождения при растворении, запускаемого pH, и механизма высвобождения при диффузии. В вариантах осуществления изобретения, как частично описано выше, гранулы с отсроченным высвобождением имеют комбинацию механизма высвобождения растворения, запускаемого pH, и механизма

диффузионного высвобождения. Как используется в настоящем документе, термин «пористая матрица» относится к нерастворимому каркасу, содержащему матрицу пор. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть множества гранул включают пористую матрицу. В вариантах осуществления изобретения гранулы с замедленным высвобождением содержат пористую матрицу.

[0106]

Педиатрические составы

Также в настоящем документе рассматривается фармацевтический состав, содержащий CTN или его фармацевтически приемлемую соль, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения. В вариантах осуществления изобретения твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, выбран из одного или нескольких видов, включающих гранулы, диспергируемую во рту таблетку, диспергируемую во рту пленку, мини-таблетку, жевательную таблетку и мягкую жевательную таблетку. В вариантах осуществления изобретения твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, включает гранулы, такие как множество гранул CTN, описанных в настоящем документе.

[0107]

В вариантах осуществления изобретения твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, может характеризоваться одним или несколькими профилями высвобождения *in vivo* и/или *in vitro*, выбранными из немедленного высвобождения, замедленного высвобождения, отсроченного высвобождения и отсроченного замедленного высвобождения. В вариантах осуществления изобретения твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, может иметь многофазный профиль высвобождения при исследовании в кислой среде в течение 2 часов с последующим использованием буферной среды с pH 7,4. Например, профиль высвобождения при определении в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл 0,1N соляной кислоты при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин в течение 2 часов, затем аппарата I (корзина) в 1000

мл фосфатного буферного раствора с рН 7,4 при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин в течение 16 часов могут иметь многофазный профиль высвобождения, необязательно, по меньшей мере двухфазный профиль высвобождения, необязательно, по меньшей мере трехфазный профиль высвобождения. Такой профиль необязательно может характеризоваться высвобождением от около 22% до около 45% CTN на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 40% до около 65% CTN на 8-часовой отметке и, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 65% до около 95% CTN на 12-часовой отметке и необязательно такими скоростями высвобождения во всех трех временных точках. В другом варианте осуществления изобретения такой профиль может характеризоваться высвобождением от около 24% до 48% CTN на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 66% CTN на 6-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 86% CTN на 10-часовой отметке и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках. Кроме того, необязательно профиль высвобождения может характеризоваться высвобождением от 49% до 73% на 4-часовой отметке.

[0108]

В вариантах осуществления изобретения твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, содержит множество гранул центанафадина (CTN), описанных в настоящем документе, где каждая из множества гранул CTN включает сердцевинную частицу, содержащую CTN или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент. В вариантах осуществления изобретения твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, имеет средний размер гранул (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,8 мм, или от около 0,2 мм до около 2,5 мм, или от около 0,2 мм до около 2,0 мм, или от около 0,7 мм до около 2,5 мм, или от около 0,7 мм до около 2,8 мм, или от около 0,5 мм до около 2,8 мм, или от около 0,8 мм до около 1,7 мм, или от около 0,5 мм до около 1,2 мм, или от около 0,5 мм до около 1,0 мм.

[0109]

Профиль отсроченного замедленного высвобождения

Также в настоящем документе рассматривается фармацевтический состав или дозированная форма, содержащие СТН и эксципиент, где состав проявляет профиль отсроченного-замедленного высвобождения *in vivo*.

[0110]

В одном варианте осуществления изобретения состав представляет собой твердый состав для перорального применения и/или полутвердый состав для перорального введения, описанный в настоящем документе. В вариантах осуществления изобретения состав может содержать сердцевину и покрытие, расположенное поверх сердцевины. В вариантах осуществления изобретения покрытие может характеризоваться триггером растворения, зависящим от pH. В вариантах осуществления изобретения покрытие, расположенное на сердцевине, начинает растворяться при pH по меньшей мере 7, необязательно в диапазоне от около 7 до около 8, необязательно в диапазоне от около 7,2 до около 7,6. В вариантах осуществления изобретения покрытие начинает растворяться при pH в диапазоне от около 7,2 до около 7,6. В вариантах осуществления изобретения покрытие начинает растворяться при pH около 7,4. В вариантах осуществления изобретения покрытие может включать анионный полимер. В вариантах осуществления изобретения покрытие может содержать полимер метакриловой кислоты. В вариантах осуществления изобретения покрытие содержит один или несколько полимеров, выбранных из сополимеров метакриловая кислота/метилловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота. В вариантах осуществления изобретения один или несколько полимеров выбраны из сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата. В вариантах осуществления изобретения покрытие содержит сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты (например, в молярном соотношении около 7:3:1), например, Eudragit™ FS 30 D. В вариантах осуществления изобретения

покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, также может обеспечить замедленное высвобождение CTN. В вариантах осуществления изобретения покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, будет включать анионный полимер, необязательно содержащий карбоксилатные фрагменты. На фигуре 7 показано, что покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, на основе сополимера метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, например, в молярном соотношении около 7:3:1 (например, Eudragit™ FS 30 D) также обладает функцией замедленного высвобождения. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, возможно, что, поскольку полимер поли(метилакрилат-со-метилметакрилат-со-метакриловая кислота) является анионным, имеющим отрицательно заряженные карбоксилатные фрагменты (отношение карбоксильных групп к сложноэфирным группам около 1:10), а центанафадин представляет собой положительно заряженный вторичный амин, полимер может влиять на скорость высвобождения центанафадина из гранул из-за ионного взаимодействия. В вариантах осуществления изобретения, которые включают область немедленного высвобождения (например, гранула), область замедленного высвобождения (например, гранула), и третья область (например, гранула), которая имеет аспект отсроченного высвобождения, область отсроченного высвобождения или гранула могут отсутствовать или по существу не иметь аспекта замедленного высвобождения. Этот вариант осуществления изобретения может быть разработан таким образом, чтобы фаза элиминации после дозы CTN не продлевалась чрезмерно, например, так, чтобы концентрация CTN в плазме через 12 часов после введения дозы составляла меньше чем 250 нг/мл, или 220 нг/мл или меньше, или 200 нг/мл или меньше, или 180 нг/мл или меньше, как описано выше.

[0111]

Способ получения

Область или сердцевина частицы, содержащая CTN, может быть создана любым подходящим способом. В одном варианте осуществления изобретения частицу с сердцевиной формируют путем гранулирования смеси CTN с наполнителем и измельчения полученных

гранул до желаемого диапазона размеров частиц, необязательно, дополнительно с просеиванием до выбранного диапазона размеров частиц. Частица с сердцевиной может быть образована экструзией и сферонизацией смеси CTN с наполнителем. Процессы грануляции могут включать, например, грануляцию в псевдооживленном слое, влажную грануляцию, грануляцию в расплаве и распыление с застыванием. Другие способы включают комкование и катковое уплотнение. Как известно в данной области техники, смеси, подлежащие гранулированию, могут быть предварительно смешаны в сухом виде. Всухую смешанные сухие ингредиенты можно смешивать с водой перед экструзией. В другом варианте осуществления изобретения инертные зерна, такие как сахарная крупка или сферонизированные зерна микрокристаллической целлюлозы, могут быть покрыты смесью, включающей CTN и связующее вещество, с образованием области покрытия, содержащего CTN, поверх инертного зерна. Влажные гранулы, полученные из сферонизатора, можно высушить в процессоре с псевдооживленным слоем до желаемого содержания влаги и, необязательно, отвердить нагреванием. В конце процесса сушки и отверждения, при желании, гранулы можно смешать вместе с агентом, препятствующим слипанию, необязательно путем псевдооживления агента, препятствующего слипанию, в том же воздушном потоке при температуре окружающей среды для улучшения обработки.

[0112]

Конкретно предполагаемый способ включает способы получения фармацевтического состава, содержащего CTN, включая компаундирование CTN со связующим для получения частиц, содержащих CTN, имеющих определенный диапазон размеров частиц, и нанесение покрытия по меньшей мере на часть частиц. В вариантах осуществления изобретения компаундирование включает экструзию. В вариантах осуществления изобретения компаундирование может дополнительно включать сферонизацию после экструзии. Выбор экрана экструдера и сферонизатора может определить желаемый размер гранул перед сушкой. В вариантах осуществления изобретения частицы CTN могут быть высушены после сферонизации. Например, процесс может включать увлажнение порошкообразной

смеси СТН и эксципиентов, формование экструдатов путем экструзии, дробление и округление экструдатов до круглых частиц посредством сферонизации и сушку готовых частиц. На частицы можно наносить агент, препятствующий слипанию.

[0113]

Было обнаружено, что экструзия и сферонизация смеси СТН с эксципиентом может обеспечить желаемые частицы, описанные в настоящем документе, с сердцевинной с распределением частиц с сердцевинной по размерам и одним или несколькими другими желательными свойствами. В вариантах осуществления изобретения экструзия и сферонизация смеси центанафадина или его фармацевтически приемлемой соли с эксципиентом, как описано в настоящем документе, может обеспечить высокую лекарственную нагрузку (например, 80 мас.% в расчете на общую массу частицы с сердцевинной) с низкой общей массой частицы с сердцевинной, таким образом уменьшается общий «след» лекарственного средства из-за меньшего использования добавленных эксципиентов, которые не оказывают желаемого фармакологического воздействия на субъекта. В вариантах осуществления изобретения экструзия и сферонизация смеси центанафадина или его фармацевтически приемлемой соли с эксципиентом, как описано в настоящем документе, может обеспечить простой способ изменения распределения частиц по размерам с теми же количествами API и эксципиентов за счет использования другого экструзионного сита. В вариантах осуществления изобретения экструзия и сферонизация смеси центанафадина или его фармацевтически приемлемой соли с эксципиентом, как описано в настоящем документе, может обеспечить равномерное растворение лекарственного продукта из-за равномерного увеличения массы покрытия, нанесенной на частицу с сердцевинной. В вариантах осуществления изобретения экструзия и сферонизация смеси центанафадина или его фармацевтически приемлемой соли с эксципиентом, описанной в настоящем документе, может обеспечить состав для применения в педиатрии.

[0114]

Как описано выше в связи с описанием частиц с сердцевинной, способ может включать стадию сортировки (например, просеиванием)

частиц с сердцевиной перед нанесением покрытия, чтобы сохранить частицы в заданном диапазоне размеров, например, в диапазоне размеров от около 0,2 мм до около 2,8 мм, или от около 0,2 мм до около 2,5 мм, или от около 0,2 мм до около 1,7 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм, или в любом диапазоне, описанном выше в отношении частиц с сердцевиной.

[0115]

В процессе экструзии и сферонизации могут использоваться следующие необязательные признаки по отдельности или в одной или нескольких их комбинациях. В качестве гранулирующего агента можно использовать воду. В частицах с сердцевинкой в качестве вспомогательного средства для сферонизации можно использовать микrokристаллическую целлюлозу. Как вспомогательное средство для сферонизации также известна низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза.

[0116]

В вариантах осуществления изобретения способ может дополнительно включать покрытие высушенных частиц с сердцевинкой. В вариантах осуществления изобретения покрытие может быть нанесено с использованием процессора с псевдооживленным слоем. В вариантах осуществления изобретения требуемое количество дисперсии/раствора покрытия наносится методом Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса.

[0117]

Гранулы и/или наполненные капсулы можно хранить с осушителем. Гранулы и/или наполненные капсулы можно хранить с поглотителем кислорода.

[0118]

Процесс нанесения покрытия, такой как процесс нанесения защитного покрытия, может осуществляться с использованием процессора с псевдооживленным слоем. Защитное покрытие является необязательным. В описании настоящего документа обычно, когда гранула покрыта оболочкой, непокрытая часть гранулы указывается как сердцевина гранулы; однако непокрытые сердцевинки гранул также можно рассматривать как сами гранулы. В примерах, описанных ниже, 80 мас.% активных сердцевин гранул CTN были

покрыты защитным покрытием перед последующим покрытием покрытиями SR и DR, в то время как 10 мас.% и 50 мас.% активных гранул CTN в этих примерах не покрывались. Желаемое количество дисперсии/раствора покрытия может быть распылено с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса, а затем покрытые гранулы могут быть высушены до желаемого содержания влаги и, при желании, отверждены при нагревании. Полимер защитного покрытия может быть выбран из любого материала, который существенно не влияет на свойства высвобождения активного вещества из гранул, и предпочтительно обеспечивает сердцевинам гранул гладкую внешнюю поверхность после нанесения покрытия. Примеры подходящих материалов включают гидрофильные полимеры, например, гидрофильные простые эфиры целлюлозы, например, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Другие полимеры включают поливинилпирролидон и полиэтиленгликоль (ПЭГ), в частности, полиэтиленгликоль 20000.

[0119]

Нанесение покрытий с замедленным высвобождением и отсроченным высвобождением можно проводить с использованием процессора с псевдооживленным слоем, например, до желаемой массы покрытия за счет увеличения массы. В таком процессе необходимое количество дисперсии/раствора покрытия распыляется с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса. Покрытые гранулы можно высушить до желаемого содержания влаги и, при желании, отвердить при нагревании.

[0120]

В зависимости от желаемой дозировки продукта, количества одного или нескольких областей или видов составов, например, области немедленного высвобождения (например, 10% или 50% гранул) вместе с областями SR и/или DR (например, SR-покрытые гранулы и DR-покрытые гранулы) могут быть упакованы, например, путем инкапсуляции в соответствующие оболочки капсул с использованием многогранных машин для наполнения и инкапсуляции. В одном варианте осуществления изобретения множество гранул CTN

могут быть заключены в оболочку капсулы. В вариантах осуществления изобретения для помещения множества гранул СТН в оболочку капсулы используется автоматическая машина для инкапсуляции. В вариантах осуществления изобретения процесс инкапсуляции включает наполнение одного или нескольких видов гранул, выбранных из гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением последовательно с соответствующими контрольными массами наполнения, по желанию. После того, как компоненты гранул заполнены, капсулы закрываются до желаемой высоты капсулы.

[0121]

Например, один вариант осуществления способа, сочетающего различные параметры, описанные выше, включает способ получения фармацевтической дозированной формы, содержащей гранулы СТН, где способ включает формирование влажной массы, содержащей СТН и эксципиент, необязательно, микрокристаллическую целлюлозу, экструзию и сферонизацию влажной массы, содержащей СТН и эксципиент, с получением частиц с сердцевинной, сортировку частиц с сердцевинной до целевого диапазона размеров частиц, необязательно, от 0,7 мм до 2,5 мм, необязательное покрытие отсортированных частицы с сердцевинной полимером с образованием гранул, содержащих частицу с сердцевинной и на ней мембрану, обеспечивающую высвобождение лекарственного вещества, и сортировку частиц гранул до целевого диапазона размеров частиц, необязательно, от 0,7 мм до 2,5 мм.

[0122]

Способы лечения/применение

В настоящем документе предложены также способы лечения с использованием состава или дозированной формы в соответствии с приведенным в настоящем документе описанием, или применение состава или дозированной формы в соответствии с приведенным в настоящем документе описанием, включающие введение нуждающемуся в этом животному эффективного количества состава или дозированной формы в соответствии с приведенным в настоящем документе описанием. В вариантах осуществления изобретения

животным является нуждающееся в этом млекопитающее. В вариантах осуществления изобретения млекопитающее представляет собой нуждающегося в этом человека. Композицию или дозированную форму можно вводить вместе с одним или несколькими дополнительными психотерапевтическими агентами. Один или несколько дополнительных психотерапевтических агентов можно вводить отдельно или включать в состав или в дозированную форму, описанные в настоящем документе. Один или несколько дополнительных психотерапевтических агентов можно вводить одновременно с CTN или с другой частотой или по другой схеме дозирования.

[0123]

Состав или дозированную форму можно вводить животному, например, млекопитающему, например, пациенту-человеку, для ингибирования обратного захвата норадреналина, и/или обратного захвата дофамина, и/или обратного захвата серотонина. Состав или дозированную форму можно вводить животному, например, млекопитающему, например, пациенту-человеку, для лечения или предотвращения одного или нескольких симптомов нарушения, облегчаемого путем ингибирования обратного захвата норадреналина, и/или обратного захвата дофамина, и/или обратного захвата серотонина. В некоторых вариантах осуществления изобретения «лечение» или «излечение» относится к ослаблению одного или нескольких симптомов нарушения, посредством чего симптом(ы) облегчается путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норэпинефрина, и/или серотонина. В других вариантах осуществления изобретения «лечение» или «излечение» относится к улучшению по меньшей мере одного измеримого физического параметра, связанного с расстройством. В еще одном варианте осуществления изобретения «лечение» или «излечение» относится к ингибированию или уменьшению прогрессирования или тяжести расстройства (или одного или нескольких его симптомов), которое облегчается путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норэпинефрина, и/или серотонина, например, как определяется на основе физических, физиологических и/или психологических параметров.

Состав или дозированная форма, описанные в настоящем документе, необязательно могут быть использованы для задержки начала заболевания (или одного или нескольких его симптомов) путем ингибирования обратного захвата норадреналина, и/или дофамина, и/или серотонина.

[0124]

«Эффективное количество», «терапевтическое количество», «терапевтически эффективное количество» или «эффективная доза» состава или дозированной формы, описанных в настоящем документе, и/или дополнительного психотерапевтического агента, как используется в настоящем документе, означает эффективное количество или дозу активного соединения, описанного в настоящем документе, достаточные для достижения желаемого фармакологического или терапевтического эффекта у субъекта, например, человека. В случае терапевтических агентов для лечения СДВГ или злоупотребления психоактивными веществами эти термины чаще всего относятся к значительному снижению возникновения, частоты или тяжести одного или нескольких симптомов конкретного расстройства, включая любое сочетание неврологических и/или психологических симптомов, заболевания или состояния, связанные или вызванные целевым расстройством.

[0125]

Состав или дозированная форма в настоящем документе могут быть введены или мечены для введения в количестве исходя из массы тела субъекта. Состав или дозированная форма в настоящем документе могут быть введены или мечены для введения в количестве CTN в диапазоне от 0,5 мг/кг до 20 мг/кг в день, например, от 1 мг/кг до 15 мг/кг в день, например, от 1 мг/кг до 10 мг/кг в день, например, от 2 мг/кг до 20 мг/кг в день, например, от 2 мг/кг до 10 мг/кг в день, например, от 3 мг/кг до 15 мг/кг в день или около 1,5 мг/кг в день CTN или его фармацевтически приемлемой соли (например, HCl соли). Варианты могут включать от около 1,43 мг/кг до 5,71 мг/кг в день, от около 2,86 мг/кг до 5,71 мг/кг в день, от около 1,5 мг/кг до около 6 мг/кг в день или от около 3 мг/кг до 6 мг/кг в день. При желании введение может осуществляться в разделенных дозах. В

другом аспекте состав или дозированная форма, описанные в настоящем документе, могут содержать CTN или его фармацевтически приемлемую соль (например, HCl соль) в количестве в диапазоне от около 10 до около 25 мг, или от около 30 мг до около 50 мг, или от около 25 мг до около 150 мг, или от около 50 мг до около 100 мг, или от около 100 до около 250 мг, или от около 250 до около 500 мг, вводимые (или меченые для введения) один, два, три или четыре раза в день. Дозы около 50-75 мг, около 100-200 мг, около 250-400 мг или около 400-600 мг могут быть введены или мечены для введения один или два раза в день. Дозы около 100-300 мг могут быть введены или мечены для введения один раз в день. Дозы около 100-300 мг могут быть введены или мечены для введения один раз в день по утрам. Дозы около 40-330 мг могут быть введены или мечены для введения один раз в день. Дозы около 40-330 мг могут быть введены или мечены для введения один раз в день по утрам. Конкретные количества дозированной формы могут включать 41,1 мг, 82,2 мг, 123,3 мг, 164,4 мг, 246,6 мг и 328,8 мг.

[0126]

Субъекту с массой тела менее 20 кг можно начинать с дозы CTN 41,1 мг в день. Субъекту с массой тела от 20 кг до менее 35 кг можно начинать с дозы 82,2 мг в день. Субъекту с массой тела от 35 кг до 50 кг можно начинать с дозы 123,3 мг в день. Субъекту с массой тела более 50 кг можно начинать с дозы 164,4 мг. Дозировку можно увеличивать с шагом 25%, или 50%, или 75%, или 100% от первоначальной дозы. Например, субъекту, получающему начальную дозу 164,4 мг/день, можно увеличить на 41,1 мг для последующей продолжающейся дозы 205,5 мг/день, если не будут сделаны дальнейшие увеличения; в другом аспекте увеличение может составлять 82,2 мг; в другом аспекте увеличение может составлять 123,3 мг или в другом аспекте увеличение может составлять 164,4 мг/день.

[0127]

Состав или дозированная форма, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения различных состояний, включая, например, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), большие депрессивные

расстройства, зависимость от курения и никотина и компульсивное переедание.

[0128]

СДВГ характеризуется такими симптомами, как трудности с концентрацией внимания и вниманием, трудности с контролем поведения, импульсивность, дезорганизация и гиперактивность (сверхактивность). СДВГ диагностируется как у детей, так и у взрослых на основании критериев, описанных в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, четвертое издание (2000 г.), редакция текста (DSM-IV-TR), Американская психиатрическая ассоциация, Вашингтон, округ Колумбия. Критерии DSM-IV-TR описывают три подтипа СДВГ: синдром дефицита внимания и гиперактивности-импульсивный подтип, синдром дефицита внимания и гиперактивности-преимущественно невнимательный подтип (также называемый синдромом дефицита внимания или СДВ) и синдром дефицита внимания и гиперактивности-комбинированный подтип. При преимущественно невнимательном типе у человека может быть шесть или более из следующих разрушительных и несоответствующих возрасту симптомов: трудности с концентрацией внимания на деталях, трудности с концентрацией внимания на задачах, трудности с выполнением инструкций, трудности с организацией деятельности, трудности с поддержанием разговоров, легко отвлекается и забывчив в повседневных делах. При преимущественно гиперактивно-импульсивном типе у человека может быть шесть или более из следующих разрушительных и несоответствующих возрасту симптомов: частые ерзания, неуместная беготня, проблемы с игрой или проведением досуга в тишине, чрезмерная болтливость, выбалтывание ответов, проблемы с ожиданием очереди и перебиванием других. При комбинированном типе может присутствовать как невнимательное, так и гиперактивно-импульсивное поведение. (1R,5S)-1-(Нафталин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан или его фармацевтически приемлемая соль эффективны при лечении всех подтипов СДВГ как у взрослых, так и у детей с СДВГ. (1R,5S)-1-(Нафталин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан или его фармацевтически приемлемая соль также эффективны при лечении расстройств, связанных с СДВГ,

таких как синдром дефицита внимания/гиперактивность, не охарактеризованный иным образом (NOS); расстройства поведения; оппозиционно-вызывающее расстройство и неуточненное деструктивное поведенческое расстройство (NOS).

[0129]

Состав или дозированная форма, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения расстройства аутистического спектра у пациента, имеющего расстройство, связанное с ломкой X-хромосомой. Как используется в настоящем документе, термин «расстройство аутистического спектра» включает аутистическое расстройство (классический аутизм), синдром Аспергера (синдром Аспергера), первазивное расстройство развития, не охарактеризованное иным образом (PDD-NOS), расстройство Ретта (синдром Ретта) и детское дезинтегративное расстройство (CDD).

[0130]

Состав или дозированная форма, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения расстройства, связанного с ломкой X-хромосомой. Расстройства, связанные с ломкой X-хромосомой, представляют собой семейство генетических состояний, которые могут проявляться у людей по-разному. Три расстройства, связанные с ломкой X-хромосомой, представляют собой синдром ломкой X-хромосомы (FXS), синдром тремора/атаксии, связанный с ломкой X-хромосомой (FXTAS), и первичную недостаточность яичников, связанную с ломкой X-хромосомой (FXPOI). Все состояния вызваны изменениями в гене ломкой X умственной отсталости 1 (FMR1), расположенном на X-хромосоме.

[0131]

Состав или дозированная форма, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения компульсивного переедания. Компульсивное переедание включает в себя повторяющиеся эпизоды компульсивного переедания. Эпизод компульсивного переедания может включать в себя прием пищи за дискретный период времени (например, в течение любого 2-часового периода) в количестве, большем, чем большинство людей съело бы за аналогичный период времени и при аналогичных обстоятельствах,

а также чувство отсутствия контроля над едой во время эпизода (например, ощущение, что человек не может перестать есть или контролировать, что и сколько он ест). Эпизод компульсивного переедания может также включать в себя три (или более) из следующих признаков: прием пищи намного быстрее, чем обычно, прием пищи до ощущения неприятной сытости, прием большого количества пищи при отсутствии физического голода, прием пищи в одиночестве из-за смущения из-за того, сколько человек ест и испытывает отвращение к себе, депрессию или сильное чувство вины после переедания. Расстройство компульсивного переедания может также включать выраженный дистресс, связанный с компульсивным перееданием. Переедание может происходить в среднем не реже одного раза в неделю в течение трех месяцев. Переедание не связано с повторяющимся использованием неадекватного компенсаторного поведения (например, «очищение»).

[0132]

Составы, дозированные формы и родственные способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы у субъектов-млекопитающих, например, у пациентов людей, для лечения или профилактики одного или нескольких симптомов расстройства ЦНС, облегчаемых путем ингибирования обратного захвата дофамина и/или обратного захвата норэпинефрина, и/или обратного захвата серотонина. В вариантах осуществления изобретения «лечение» или «излечение» может относиться к ослаблению одного или нескольких симптомов расстройства ЦНС, посредством чего симптом(ы) облегчаются путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норадреналина, и/или серотонина. В других вариантах осуществления изобретения «лечение» или «излечение» может относиться к улучшению по меньшей мере одного измеримого физического параметра, связанного с расстройством ЦНС. В еще одном варианте осуществления изобретения «лечение» или «излечение» может относиться к ингибированию или уменьшению прогрессирования или тяжести расстройства ЦНС (или одного или нескольких его симптомов), облегченных путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норадреналина, и/или серотонина, например, в соответствии

с физическими, физиологическими и/или психологическими параметрами. В дополнительных вариантах осуществления изобретения «лечение» или «излечение» относится к задержке возникновения расстройства ЦНС (или одного или нескольких его симптомов), которое облегчается путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норэпинефрина, и/или серотонина.

[0133]

Составы, дозированные формы и родственные способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы у субъектов-млекопитающих, например, у пациентов людей, в качестве предупреждающего или профилактического лечения расстройства ЦНС (или одного или нескольких его симптомов), которое облегчается путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норадреналина, и/или серотонина. Как используется в настоящем документе, термины «предупреждение», «предупреждающее» и профилактика могут относиться к снижению риска или вероятности того, что у субъекта разовьется расстройство ЦНС или один или несколько его симптомов, при этом риск или вероятность снижаются у субъекта путем ингибирования дофамина и/или норэпинефрина. и/или обратного захвата серотонина. В качестве альтернативы предупреждение и профилактика могут коррелировать со сниженным риском рецидива расстройства ЦНС или его симптома(ов) у субъекта после того, как субъект был излечен, восстановлен до нормального состояния или достиг стадии ремиссии от рассматриваемого расстройства ЦНС. Составы, дозированные формы и родственные способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в качестве превентивной меры для субъекта. Субъекты, поддающиеся профилактическому лечению в этом контексте, могут иметь генетическую предрасположенность к расстройству ЦНС, поддающемуся лечению путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или серотонина, и/или норадреналина, например, семейный анамнез биохимического дисбаланса в головном мозге или негенетическая предрасположенность к расстройству, которое облегчается путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норадреналина, и/или серотонина.

[0134]

Составы, дозированные формы и родственные способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения или профилактики эндогенных расстройств, которые облегчаются путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норадреналина, и/или серотонина. Такие расстройства включают, но не ограничиваются ими, синдром дефицита внимания, депрессию, тревогу, ожирение, болезнь Паркинсона, тиковые расстройства и аддиктивные расстройства.

[0135]

Заболевания, облегчаемые путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норадреналина, и/или серотонина, не ограничиваются конкретными расстройствами, описанными в настоящем документе, и составы, дозированные формы и родственные способы, описанные в настоящем документе, будут понятны или легко установлены как обеспечивающие эффективные лечебные средства для лечения и/или предотвращения широкого спектра дополнительных расстройств ЦНС и связанных с ними симптомов. Например, составы, дозированные формы и родственные способы, описанные в настоящем документе, могут быть многообещающими кандидатами для лечения и/или профилактики синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и связанных с ним симптомов, а также форм и симптомов злоупотребления алкоголем, злоупотребления наркотиками, обсессивно-компульсивного поведения, расстройств обучения, проблем с чтением, игровой зависимости, маниакальных симптомов, фобий, панических атак, оппозиционно-вызывающего поведения, расстройства поведения, проблем с учебой в школе, курения, аномального сексуального поведения, шизоидного поведения, соматизации, депрессии, нарушений сна, общего беспокойства, заикания и тиковых расстройств (см., например, патент США № 6132724). Эти и другие симптомы, независимо от основного расстройства ЦНС, являются предполагаемыми терапевтическими мишенями для составов, дозированных форм и родственных способов, которые опосредуют терапевтический эффект за счет ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норадреналина, и/или серотонина. Дополнительные расстройства

ЦНС, предполагаемые для лечения с использованием составов, дозированных форм и родственных способов, описанных в настоящем документе, описаны, например, в работе Quick Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-IV (Diagnostic и Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), The American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994. Эти целевые расстройства для лечения и/или предупреждения согласно изобретению, включают, но этим не ограничиваются, синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно невнимательного типа; синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно гиперактивно-импульсивного типа; синдром дефицита внимания/гиперактивности комбинированного типа; синдром дефицита внимания/гиперактивности, не охарактеризованный иным образом (NOS); расстройства поведения; оппозиционно-вызывающее расстройство и деструктивное поведенческое расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS).

[0136]

Депрессивные расстройства, поддающиеся лечению и/или предупреждению с помощью составов, дозированных форм и родственных способов, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, большое депрессивное расстройство, рецидивирующее; дистимическое расстройство; депрессивное расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS); и большое депрессивное расстройство, отдельный эпизод.

[0137]

Аддиктивные расстройства, поддающиеся лечению и/или предупреждению с использованием составов, дозированных форм и родственных способов, описанных в настоящем документе, включают, но этим не ограничиваются, расстройства пищевого поведения, расстройства контроля импульсов, расстройства, связанные с алкоголем, расстройства, связанные с никотином, расстройства, связанные с амфетамином, расстройства, связанные с каннабисом, расстройства, связанные с кокаином, расстройства, связанные с употреблением галлюциногенов, расстройства, связанные с ингалянтами, и расстройства, связанные с опиоидами, которых далее подразделяются, как указано ниже.

[0138]

Расстройства пищевого поведения включают, но этим не ограничиваются, нервную булимию неочистительного типа, нервную булимию очистительного типа и расстройство пищевого поведения, не охарактеризованное иным образом (NOS).

[0139]

Расстройства контроля импульсов включают, но этим не ограничиваются, интермиттирующее взрывоопасное расстройство, клептоманию, пироманию, патологическую зависимость от азартных игр, трихотилломанию и расстройство контроля импульсов, не охарактеризованное иным образом (NOS).

[0140]

Связанные с алкоголем расстройства включают, но этим не ограничиваются, психотическое расстройство с бредом, вызываемое алкоголем; злоупотребление алкоголем; алкогольную интоксикацию; алкогольную абстиненцию; делирий при алкогольной интоксикации; делирий при алкогольной абстиненции; персистирующую деменцию, вызванную употреблением алкоголя; персистирующее амнестическое расстройство, вызванное употреблением алкоголя; алкогольную зависимость; психотическое расстройство, вызываемое алкоголем с галлюцинациями; расстройство настроения, вызванное алкоголем; тревожное расстройство, вызванное алкоголем; сексуальную дисфункцию, вызванную алкоголем; расстройства сна, вызванные алкоголем; связанные с алкоголем расстройства, не охарактеризованные иным образом (NOS); алкогольную интоксикацию и алкогольную абстиненцию.

[0141]

Нарушения, связанные с никотином, включают, но этим не ограничиваются, никотиновую зависимость, никотиновую абстиненцию и связанное с никотином расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS).

[0142]

Расстройства, связанные с амфетамином включают, но этим не ограничиваются, зависимость от амфетамина, злоупотребление амфетамином, интоксикацию амфетамином, амфетаминую абстиненцию, делирий при интоксикации амфетамином, психотическое

расстройство с бредом, вызванное амфетамином, психотические расстройства с галлюцинациями, вызванные амфетамином, расстройство настроения, вызванное амфетамином, тревожное расстройство, вызванное амфетамином, сексуальную дисфункцию, вызванную амфетамином, нарушение сна, вызванное амфетамином, связанное с амфетамином расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS), интоксикацию амфетамином и амфетаминовую абстиненцию.

[0143]

Расстройства, связанные с употреблением каннабиса, включают, но этим не ограничиваются, зависимость от каннабиса; злоупотребление каннабисом; интоксикацию каннабисом; делирий при интоксикации каннабисом; психотическое расстройство с бредом, вызванное каннабисом; психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное каннабисом; тревожное расстройство, вызванное каннабисом; связанное с каннабисом расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS); и интоксикацию каннабисом.

[0144]

Расстройства, связанные с кокаином, включают, но этим не ограничиваются, зависимость от кокаина, злоупотребление кокаином, интоксикацию кокаином, кокаиновую абстиненцию, делирий при интоксикации кокаином, психотическое расстройство с бредом, вызванное кокаином, психотические расстройства с галлюцинациями, вызванные кокаином, расстройство настроения, вызванное кокаином, тревожное расстройство, вызванное кокаином, сексуальную дисфункцию, вызванную кокаином, нарушение сна, вызванное кокаином, связанное с кокаином расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS), интоксикацию кокаином и кокаиновую абстиненцию.

[0145]

Расстройства, связанные с употреблением галлюциногенов, включают, но этим не ограничиваются, зависимость от галлюциногенов, злоупотребление галлюциногенами, интоксикацию галлюциногенами, галлюциногеновую абстиненцию, делирий при интоксикации галлюциногенами, психотическое расстройство с

бредом, вызванное галлюциногенами, психотические расстройства с галлюцинациями, вызванные галлюциногенами, расстройство настроения, вызванное галлюциногенами, тревожное расстройство, вызванное галлюциногенами, сексуальную дисфункцию, вызванную галлюциногенами, нарушение сна, вызванное галлюциногенами, связанное с галлюциногенами расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS), интоксикацию галлюциногенами и длительное расстройство восприятия, вызванное галлюциногенами (воспоминания).

[0146]

Расстройства, связанные с ингалянтами, включают, но этим не ограничиваются, зависимость от ингалянтов; злоупотребление ингалянтами; интоксикацию ингалянтами; делирий при интоксикации ингалянтами; психотическое расстройство с бредом, вызванное ингалянтами; психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное ингалянтами; тревожное расстройство, вызванное ингалянтами; связанное с ингалянтами расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS); и интоксикацию ингалянтами.

[0147]

Расстройства, связанные с опиоидами, включают, но этим не ограничиваются, зависимость от опиоидов, злоупотребление опиоидами, интоксикацию опиоидами, делирий при интоксикации опиоидами, психотическое расстройство с бредом, вызванное опиоидами, психотическое расстройство с галлюцинациями, вызванное опиоидами, тревожное расстройство, вызванное опиоидами, связанное с опиоидами расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS), интоксикацию опиоидами и абстиненцию.

[01488]

Тиковые расстройства включают, но не ограничиваются ими, синдром Туретта, хроническое двигательное или вокальное тиковое расстройство, транзиторное тиковое расстройство, тиковое расстройство, не охарактеризованное иным образом (NOS), заикание, аутистическое расстройство и соматизационное расстройство.

[0149]

Таким образом, в силу своей ингибирующей активности в отношении множественного обратного захвата, составы, дозированные формы и родственные способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в широком диапазоне ветеринарных и медицинских применений для человека, в частности, для лечения и/или предупреждения широкого спектра нарушений ЦНС и/или связанных с ними симптомов, которые облегчаются путем ингибирования обратного захвата дофамина, и/или норадреналина, и/или серотонина.

[0150]

Расстройства, которые можно облегчить с помощью применения состава или дозированной формы, описанных в настоящем документе, не ограничиваются конкретными расстройствами, описанными в настоящем документе, и их можно понять или легко установить, чтобы получить эффективные средства для лечения и/или предотвращения широкого спектра дополнительных расстройств и связанных с ними симптомов. Например, состав или дозированная форма, описанные в настоящем документе, будут перспективными кандидатами для лечения и/или предупреждения когнитивных расстройств, биполярного расстройства, нервной анорексии, нервной булимии, циклотимического расстройства, синдрома хронической усталости, хронического или острого стресса, расстройств обучения, проблем с чтением, игровой зависимости, маниакальных симптомов, фобий, панической атаки, проблем с учебой в школе, курения, аномального сексуального поведения, шизоидного поведения, нарушений сна, заикания, фибромиалгии и других соматоформных расстройств (включая соматизированное расстройство, конверсионное расстройство, болевой синдром, ипохондрию, дисморфическое расстройство тела, недифференцированное соматоформное NOS), недержания мочи (то есть недержания мочи при напряжении, истинное недержание при напряжении и смешанное недержание), нарушений дыхания, мании, мигренозных головных болей и периферической невропатии. Состав или дозированная форма, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения или предупреждения расстройств или

показаний, описанных в патентах США №№ 8461196, 9839627 или в публикациях патентных заявок США №№ 2018/0008575А и 2014/0206740А, содержание которых настоящим включено в качестве ссылки.

[0151]

Различные аспекты фармацевтических составов, способов лечения и применения описаны ниже с использованием перечисленных аспектов.

[0152]

Аспект А

А1. Фармацевтический состав, содержащий множество гранул центанафадина (СТН), где каждая из множества гранул СТН включает сердцевинную частицу, содержащую СТН или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0153]

А2. Фармацевтический состав по А1, где по меньшей мере часть множества гранул покрыта оболочкой.

[0154]

А3. Фармацевтический состав по любому из А1-А2, где по меньшей мере часть множества гранул не покрыта оболочкой.

[0155]

А4. Фармацевтический состав по А2, где покрытие представляет собой одно или несколько покрытий, выбранных из покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, и покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение.

[0156]

А5. Фармацевтический состав по А4, где покрытие представляет собой покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, содержащее одно или несколько веществ, выбранных из фталата ацетата амилозы, фталата ацетата целлюлозы, сукцината ацетата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимеров метакриловая кислота/метиловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров

метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, сополимера стирола и малеиновой кислоты, сополимера стирола и винилпиридина;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата; и

необязательно, сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата.

[0157]

А6. Фармацевтический состав по любому из А1-А5, содержащий покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, нанесенное на частицу с сердцевинкой, составляет по меньшей мере 10 мас.% от общей массы гранулы CTN, или в диапазоне от около 12 мас.% до около 50 мас.%, или от около 12 мас.% до около 35 мас.%, или от около 15 мас.% до около 45 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN;

или в диапазоне от около 10 мас.% до около 50 мас.%, или от около 10 мас.% до около 40 мас.%, или от около 10 мас.% до около 30 мас.%, или от около 20 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN.

[0158]

А7. Фармацевтический состав по любому из А1-А6, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, содержит одно или несколько веществ, выбранных из алкилцеллюлозы, полимера акриловой кислоты, полимера метакриловой кислоты, сополимера акриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и простого эфира целлюлозы;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксиалкилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы, этилцеллюлозы, метилметакрилата, сополимера метилметакрилата, этоксиэтилметакрилата, этилакрилата, триметил аммониетилметакрилата, цианоэтилметакрилата, сополимера

аминоалкилметакрилата, водной дисперсии нейтрального сополимера на основе этиакрилата и метакрилата с содержанием полимера приблизительно 30% [CAS 9010-88-4], поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и алкиламина, поли(метилметакрилата), поли(метакриловой кислоты (ангидрид), полиметакрилата, полиакриламида, поли(ангидрида метакриловой кислоты) и сополимера глицидилметакрилата;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из поли[этилакрилата, метилметакрилата, хлорида триметиламмониеэтилметакрилата], гидроксипропилметилцеллюлозы и поли[этилакрилата, метилметакрилата];

необязательно, поли[этилакрилат, метилметакрилат].

[0159]

A8. Фармацевтический состав по любому из A1-A7, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет по меньшей мере 5 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной, или в диапазоне от около 5 мас.% до около 60 мас.%, или от около 15 мас.% до около 60 мас.%, или от около 20 мас.% до около 50 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной;

или в диапазоне от около 5 мас.% до около 50 мас.%, или от около 7,5 мас.% до около 45 мас.%, или от около 10 мас.% до около 40 мас.%, или около 15 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной;

или в диапазоне от около 5 мас.% до около 40 мас.%, от около 15 мас.% до около 40 мас.%, или от около 20 мас.% до около 40 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной.

[0160]

A9. Фармацевтический состав по любому из A1-A8, содержащий покрытие, где покрытие дополнительно содержит порообразователь.

[0161]

A10. Фармацевтический состав по A9, где порообразователь содержит одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полуксамера 188, поливинилпирролидона, d-

маннитола, метилцеллюлозы, графт-сополимера поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль и сахара,

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона;

необязательно, гидроксипропилметилцеллюлозу.

[0162]

A11. Фармацевтический состав по A9, где порообразователь присутствует в покрытии в количестве в диапазоне от около 5 мас.% или больше, или от около 10 мас.% или больше, или от около 5 мас.% до около 20 мас.%; необязательно, 15 мас.%;

или меньше чем 50 мас.% или меньше чем 20 мас.%% или в диапазоне от около 1 мас.% до около 16 мас.%, или от около 1 мас.% до около 12 мас.% в расчете на общую массу покрытия.

[0163]

A12. Фармацевтический состав по любому из A1-A11, где частицы с сердцевинной характеризуются распределением частиц по размерам, и по меньшей мере часть частиц с сердцевинной множества гранул имеет размер частицы с сердцевинной (максимальный диаметр) от около 0,2 мм до около 2 мм, или от около 0,3 мм до около 1,5 мм, от 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0164]

A13. Фармацевтический состав по A12, где распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц (максимальный диаметр) в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 80% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 90% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до

около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 99% по массе частиц с сердцевиной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0165]

A14. Фармацевтическая дозированная форма по любому из A1-A13, где множество гранул CTN имеют средний размер частиц (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,8 мм, или от около 0,2 мм до около 2,5 мм, или от около 0,2 мм до около 2,0 мм, или от около 0,7 мм до около 2,5 мм, или от около 0,7 мм до около 2,8 мм, или от около 0,5 мм до около 2,8 мм, или от около 0,8 мм до около 1,7 мм, или от около 0,5 мм до около 1,2 мм, или от около 0,5 мм до около 1,0 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0166]

A15. Фармацевтический состав по любому из A1-A14, где множество гранул CTN содержат один или несколько видов, выбранных из гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением, гранул с отсроченным высвобождением и гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0167]

A16. Фармацевтический состав по любому из A1-A15, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0168]

A17. Фармацевтический состав по A16, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0169]

A18. Фармацевтический состав по любому из A1-A17, где

множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0170]

A19. Фармацевтический состав по A18, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0171]

A20. Фармацевтический состав по любому из A1-A19, где множество гранул содержат смесь из одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0172]

A21. Фармацевтический состав по A20, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 5:10 до около 1:5 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0173]

A22. Фармацевтический состав по любому из A1-A21, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0174]

A23. Фармацевтический состав по A22, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0175]

A24. Фармацевтический состав по любому из A1-A23, где

множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0176]

A25. Фармацевтический состав по A24, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0177]

A26. Фармацевтический состав по любому из A1-A25, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0178]

A27. Фармацевтический состав по A26, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением, и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0179]

A28. Фармацевтический состав по любому из A1-A27, где гранула с немедленным высвобождением не имеет покрытий.

[0180]

A29. Фармацевтический состав по любому из A1-A28, где гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 1% до около 75% в расчете на общую массу множества гранул CTN,

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 5 мас.% до около 15 мас.%;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 25% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 10% в расчете на общую массу множества гранул CTN

необязательно, в диапазоне от около 9% до около 19% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 40 мас.% до около 50 мас.%; и

необязательно, в диапазоне от около 18% до около 28% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0181]

A30. Фармацевтический состав по любому из A1-A29, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 23% до около 33% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 35% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0182]

A31. Фармацевтический состав по любому из A1-A30, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 21% до около 31% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 36% до около 46% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 30% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0183]

A32. Фармацевтический состав по любому из A1-A31, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с замедленным высвобождением за время в диапазоне от 2 до 6 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин.

[0184]

A33. Фармацевтический состав по любому из A1-A32, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с

отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0185]

A34. Фармацевтический состав по любому из A1-A33, содержащий гранулы с отсроченным замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0186]

A35. Фармацевтический состав по любому из A1-A34, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с немедленным высвобождением за время в диапазоне от 0 до 2 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин.

[0187]

A36. Фармацевтический состав по любому из A1-A35, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли

высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0188]

A37. Фармацевтический состав по любому из A1-A35, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл 0,1н соляной кислоты при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин в течение 2 часов, затем аппарата I (корзина) в 1000 мл фосфатного буферного раствора с pH 7,4 при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин в течение 12 часов. Профиль высвобождения характеризуется следующим:

(a) высвобождение от около 22% до около 45% CTN на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 40% до около 65% CTN на 8-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 65% до около 95% CTN на 12-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; и/или

(b) высвобождение от около 24% до 48% CTN на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 66% CTN на 6-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 86% CTN на 10-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках и еще

дополнительно, необязательно, профиль высвобождения может характеризоваться высвобождением от 49% до 73% на 4-часовой отметке.

[0189]

A38. Фармацевтический состав по любому из A1-A37, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 80 мас.% в грануле с немедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением; и

необязательно, первую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением, и вторую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением.

[0190]

A39. Фармацевтический состав по любому из A1-A38, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с замедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением.

[0191]

A40. Фармацевтический состав по любому из A1-A39, содержащий гранулу с отсроченным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95

мас. % в грануле с отсроченным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас. % до 90 мас. % в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас. % до 70 мас. % в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением.

[0192]

A41. Фармацевтический состав по любому из A1-A40, характеризующийся мультимодальным, необязательно бимодальным, профилем абсорбции *in vivo*.

[0193]

A42. Фармацевтический состав по любому из A1-A41, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от 0 до 4,5 часов, или от около 0,5 часов до около 2 часов, или от около 3,5 часов до около 4,5 часов.

[0194]

A43. Фармацевтический состав по любому из A1-A42, где профиль абсорбции *in vivo* имеет вторую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от около 6 часов до 10 часов, или от около 7 часов до 9 часов, или от около 7,5 до около 8,5 часов.

[0195]

A44. Фармацевтический состав по любому из A42 или A43, где первая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 250 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 325 нг/мл до около 390 нг/мл.

[0196]

A45. Фармацевтический состав по любому из A42-A44, где вторая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 450 нг/мл до около 550 нг/мл или от около 470 нг/мл до около 530 нг/мл.

[0197]

A46. Фармацевтический состав по любому из A1-A45, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ и вторую $C_{\text{макс}}$, где первая $C_{\text{макс}}$ и вторая $C_{\text{макс}}$ разделены промежутком времени в диапазоне от 1,5 до 8,5 часов, или от около 2 часов до около 6

часов, или от около 3 часов до около 5 часов.

[0198]

A47. Фармацевтический состав по любому из A1-A46, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения, включающий один или несколько механизмов растворения, диффузии, эрозии, осмоса, разделения, набухания и нацеливания.

[0199]

A48. Фармацевтический состав по любому из A1-A47, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм диффузионного высвобождения.

[0200]

A49. Фармацевтический состав по любому из A1-A48, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения при растворении, запускаемый pH.

[0201]

A50. Фармацевтический состав по любому из A1-A49, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют комбинацию механизма высвобождения при растворении, запускаемого pH, и механизма высвобождения при диффузии.

[0202]

A51. Фармацевтический состав по любому из A1-A50, где одна или несколько из множества гранул CTN включают пористую матрицу, содержащую CTN.

[0203]

A52. Фармацевтический состав по любому из A1-A51, где множество гранул CTN заключено в один или несколько контейнеров, выбранных из капсул, саше и стиков;

необязательно, капсулу.

[0204]

A53. Фармацевтический состав по любому из A1-A52, где CTN присутствует в виде соли; необязательно в виде хлористоводородной соли.

[0205]

A54. Фармацевтический состав по любому из A1-A53, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из

наполнителя или связующего вещества, скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, полимерного покрытия и пластификатора;

необязательно комбинацию наполнителя и связующего вещества;

необязательно комбинацию связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно комбинацию наполнителя, связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно комбинацию наполнителя, связующего вещества, полимерного покрытия и пластификатора.

[0206]

A55. Фармацевтический состав по любому из A1-A54, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из лактозы, маннитола, кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилпирролидона, талька, полисорбата 80, моностеарата глицерина, триэтилцитрата, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и диоксида кремния.

[0207]

A56. Фармацевтический состав по любому из A1-A55, где состав не содержит разрыхлителей.

[0208]

Аспект В

B1. Фармацевтический состав, содержащий СТН или его фармацевтически приемлемую соль, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения.

[0209]

B2. Фармацевтический состав по B1, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, выбран из одного или нескольких видов, включающих гранулы, диспергируемую во рту таблетку, диспергируемую во рту пленку, мини-таблетку, жевательную таблетку и мягкую жевательную таблетку, необязательно, гранулы.

[0210]

B3. Фармацевтический состав по любому из B1 или B2, где

твёрдый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, характеризуется одним или несколькими профилями высвобождения *in vivo* и/или *in vitro*, выбранными из немедленного высвобождения, замедленного высвобождения, отсроченного высвобождения и отсроченного замедленного высвобождения.

[0211]

B4. Фармацевтический состав по любому из B1-B3, где твёрдый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, содержит множество гранул центанафадина (CTN), где каждая из множества гранул CTN включает сердцевинную частицу, содержащую CTN или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0212]

B5. Фармацевтический состав по B4, где по меньшей мере часть множества гранул покрыта оболочкой.

[0213]

B6. Фармацевтический состав по любому из B4-B5, где по меньшей мере часть множества гранул не покрыта оболочкой.

[0214]

B7. Фармацевтический состав по B6, где покрытие представляет собой одно или несколько покрытий, выбранных из покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, и покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение.

[0215]

B8. Фармацевтический состав по B7, где покрытие представляет собой покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, содержащее одно или несколько веществ, выбранных из фталата ацетата амилозы, фталата ацетата целлюлозы, сукцината ацетата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимеров метакриловая кислота/метиловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата,

сополимера стирола и малеиновой кислоты, сополимера стирола и винилпиридина;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата; и

необязательно, сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата.

[0216]

B9. Фармацевтический состав по любому из B4-B8, содержащий покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, нанесенное на частицу с сердцевинкой, составляет по меньшей мере 10 мас.% от общей массы гранулы CTN, или в диапазоне от около 12 мас.% до около 50 мас.% или от около 12 мас.% до около 35 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN.

[0217]

B10. Фармацевтический состав по любому из B4-B9, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, включает одно или несколько веществ, выбранных из алкилцеллюлозы, полимера акриловой кислоты, полимера метакриловой кислоты, сополимера акриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и простого эфира целлюлозы;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, карбоксипропилцеллюлозы, метилметакрилат, сополимера метилметакрилата, этоксиэтилметакрилата, этилакрилата, триметил аммониеэтилметакрилата, цианоэтилметакрилата, сополимера аминоалкилметакрилата, поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и алкиламина, поли(метилметакрилата), поли(метакриловой кислоты (ангидрид), полиметакрилата, полиакриламида, поли(ангидрида метакриловой кислоты) и сополимера глицидилметакрилата;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из поли[этилакрилата, метилметакрилата, хлорида триметиламмониеэтилметакрилата], гидроксипропилметилцеллюлозы и

поли[этилакрилата, метилметакрилата];

необязательно, поли[этилакрилата, метилметакрилата].

[0218]

B11. Фармацевтический состав по любому из B4-B10, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет по меньшей мере 5 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной, или в диапазоне от около 5 мас.% до около 60 мас.%, или от около 15 мас.% до около 60 мас.%, или от около 20 мас.% до около 50 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной.

[0219]

B12. Фармацевтический состав по любому из B4-B11, содержащий покрытие, где покрытие дополнительно содержит порообразователь.

[0220]

B13. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь содержит одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полуксамера 188, поливинилпирролидона, d-маннитола, метилцеллюлозы, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоля и сахара,

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона;

необязательно, гидроксипропилметилцеллюлозу.

[0221]

B14. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь присутствует в покрытии в количестве в диапазоне от около 5 мас.% или больше, или от около 10 мас.% или больше, или от около 5 мас.% до около 20 мас.%; необязательно, 15 мас.%.

[0222]

B15. Фармацевтический состав по любому из B4-B14, где частицы с сердцевинной характеризуются распределением частиц по размерам, и по меньшей мере часть частиц с сердцевинной множества гранул имеет размер частиц с сердцевинной (максимальный диаметр)

от около 0,2 мм до около 2 мм, или от около 0,3 мм до около 1,5 мм, 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0223]

B16. Фармацевтический состав по B15, где распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц (максимальный диаметр) в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 80% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 90% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 99% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0224]

B17. Фармацевтическая дозированная форма по любому из B4-B16, где множество гранул CTN имеют средний размер частиц (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,8 мм, или от около 0,2 мм до около 2,5 мм, или от около 0,2 мм до около 2,0 мм, или от около 0,7 мм до около 2,5 мм, или от около 0,7 мм до около 2,8 мм, или от около 0,5 мм до около 2,8 мм, или от около 0,8 мм до около 1,7 мм, или от около 0,5 мм до около 1,2 мм, или от около 0,5 мм до около 1,0 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0225]

B18. Фармацевтический состав по любому из B4-B17, где множество гранул CTN содержат один или несколько видов,

выбранных из гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением, гранул с отсроченным высвобождением и гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0226]

B19. Фармацевтический состав по любому из B4-B18, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0227]

B20. Фармацевтический состав по B19, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0228]

B21. Фармацевтический состав по любому из B4-B20, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0229]

B22. Фармацевтический состав по B21, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0230]

B23. Фармацевтический состав по любому из B4-B22, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0231]

B24. Фармацевтический состав по B23, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких

гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 5:10 до около 1:5 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0232]

B25. Фармацевтический состав по любому из B4-B24, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0233]

B26. Фармацевтический состав по B25, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0234]

B27. Фармацевтический состав по любому из B4-B26, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0235]

B28. Фармацевтический состав по B27, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0236]

В29. Фармацевтический состав по любому из В4-В28, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0237]

В30. Фармацевтический состав по В29, где соотношение СТН или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением, и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу СТН или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу СТН или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу СТН или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу СТН или его соли.

[0238]

В31. Фармацевтический состав по любому из В4-В30, где гранула с немедленным высвобождением не имеет покрытий.

[0239]

В32. Фармацевтический состав по любому из В4-В31, где гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 1% до около 75% в расчете на общую массу множества гранул СТН,

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул СТН, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 5 мас.% до около 15 мас.%;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул СТН;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 25% в расчете на общую массу множества гранул СТН;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 10% в

расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 9% до около 19% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 40 мас.% до около 50 мас.%, или от около 40 мас.% до около 55 мас.%; и

необязательно, в диапазоне от около 18% до около 28% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0240]

В33. Фармацевтический состав по любому из В4-В32, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 23% до около 33% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 35% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0241]

В34. Фармацевтический состав по любому из В4-В33, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 21% до около 31% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 36% до около 46% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 30% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0242]

В35. Фармацевтический состав по любому из В4-В34, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из гранул с замедленным высвобождением за время в диапазоне от 2 до 6 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин.

[0243]

В36. Фармацевтический состав по любому из В4-В35, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0244]

В37. Фармацевтический состав по любому из В4-В36, содержащий гранулы с отсроченным замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре

37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0245]

B38. Фармацевтический состав по любому из B4-B37, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с немедленным высвобождением за время в диапазоне от 0 до 2 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин.

[0246]

B39. Фармацевтический состав по любому из B4-B38, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0247]

B40. Фармацевтический состав по любому из B1-B39, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где в соответствии с USP <711> с использованием

аппарата I (корзина) в 1000 мл 0,1н соляной кислоты при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин в течение 2 часов, затем аппарата I (корзина) в 1000 мл фосфатного буферного раствора с рН 7,4 при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин в течение 12 часов. Профиль высвобождения характеризуется следующим:

(а) высвобождение от около 22% до около 45% СТН на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 40% до около 65% СТН на 8-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 65% до около 95% СТН на 12-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; и/или

(b) высвобождение от около 24% до 48% СТН на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 66% СТН на 6-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 86% СТН на 10-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках и еще дополнительно, необязательно, профиль высвобождения может характеризоваться высвобождением от 49% до 73% на 4-часовой отметке.

[0248]

В41. Фармацевтический состав по любому из В4-B40, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где СТН или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 80 мас.% в грануле с немедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением; и

необязательно, первую гранулу с немедленным высвобождением, где СТН или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным

высвобождением, и вторую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением.

[0249]

B42. Фармацевтический состав по любому из B4-B41, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с замедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением.

[0250]

B43. Фармацевтический состав по любому из B4-B42, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с отсроченным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением.

[0251]

B44. Фармацевтический состав по любому из B4-B43, характеризующийся мультимодальным, необязательно бимодальным, профилем абсорбции *in vivo*.

[0252]

B45. Фармацевтический состав по любому из B4-B44, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от 0 до 4,5 часов, или от около 0,5 часов до около 2 часов, или от около 3,5 часов до около 4,5 часов.

[0253]

B46. Фармацевтический состав по любому из B4-B45, где профиль абсорбции *in vivo* имеет вторую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне

от около 6 часов до 10 часов, или от около 7 часов до 9 часов, или от около 7,5 до около 8,5 часов.

[0254]

B47. Фармацевтический состав по любому из B45 или B46, где первая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 250 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 325 нг/мл до около 390 нг/мл.

[0255]

B48. Фармацевтический состав по любому из B45-B47, где вторая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 450 нг/мл до около 550 нг/мл, или от около 470 нг/мл до около 530 нг/мл.

[0256]

B49. Фармацевтический состав по любому из B4-B48, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ и вторую $C_{\text{макс}}$, где первая $C_{\text{макс}}$ и вторая $C_{\text{макс}}$ разделены промежутком времени в диапазоне от 1,5 до 8,5 часов, или от около 2 часов до около 6 часов, или от около 3 часов до около 5 часов.

[0257]

B50. Фармацевтический состав по любому из B4-B49, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения, включающий один или несколько механизмов растворения, диффузии, эрозии, осмоса, разделения, набухания и нацеливания.

[0258]

B51. Фармацевтический состав по любому из B4-B50, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм диффузионного высвобождения.

[0259]

B52. Фармацевтический состав по любому из B4-B51, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения при растворении, запускаемый pH.

[0260]

B53. Фармацевтический состав по любому из B4-B52, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют комбинацию механизма

высвобождения при растворении, запускаемого рН, и механизма высвобождения при диффузии.

[0261]

В54. Фармацевтический состав по любому из В4-В53, где одна или несколько из множества гранул СТН включают пористую матрицу, содержащую СТН.

[0262]

В55. Фармацевтический состав по любому из В4-В54, где множество гранул СТН заключено в один или несколько контейнеров, выбранных из капсул, саше и стиков;

необязательно, в капсулу.

[0263]

В56. Фармацевтический состав по любому из В4-В55, где СТН присутствует в виде соли; необязательно, в виде хлористоводородной соли.

[0264]

В57. Фармацевтический состав по любому из В4-В56, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из наполнителя или связующего вещества, скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, полимерного покрытия и пластификатора;

необязательно, комбинацию наполнителя и связующего вещества;

необязательно, комбинацию связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества, полимерного покрытия и пластификатора.

[0265]

В58. Фармацевтический состав по любому из В4-В56, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из лактозы, маннитола, кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилпирролидона, талька, полисорбата 80, моностеарата глицерина, триэтилцитрата, графт-сополимера поливинилового спирт-

полиэтиленгликоль и диоксида кремния.

[0266]

B59. Фармацевтический состав по любому из B4-B57, где состав не содержит разрыхлителей.

Аспект С

[0267]

C1. Фармацевтический состав, содержащий центанафадин (CTN) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где фармацевтический состав имеет многофазный профиль высвобождения при исследовании в кислой среде в течение 2 часов с последующим использованием буферной среды с pH 7,4,

необязательно, по меньшей мере двухфазный профиль высвобождения,

необязательно, по меньшей мере трехфазный профиль высвобождения, и

(a) необязательно, характеризуется высвобождением от около 22% до около 45% CTN на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 40% до около 65% CTN на 8-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 65% до около 95% CTN на 12-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; или

(b) необязательно, характеризуется высвобождением от около 24% до 48% CTN на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 66% CTN на 6-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 86% CTN на 10-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; еще дополнительно, необязательно, этот профиль высвобождения может характеризоваться высвобождением от 49% до 73% на 4-часовой отметке.

[0268]

C2. Фармацевтический состав по C1, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения и/или полутвердый состав для перорального введения.

[0269]

С3. Фармацевтический состав по С1 или С2, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения.

[0270]

С4. Фармацевтический состав по любому из С1-С3, где твердый состав для перорального применения включает одну или несколько форм, выбранных из порошка, гранул, диспергируемых во рту таблеток, диспергируемых во рту пленок, мини-таблеток, жевательных таблеток и мягких жевательных таблеток; необязательно, выбранных из порошка и гранул; необязательно, гранулы.

[0271]

С5. Фармацевтический состав по любому из С1-С4, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для применения взрослыми.

[0272]

С6. Фармацевтический состав по С5, где твердый состав для перорального применения включает одну или несколько форм, выбранных из таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул и пастилки; необязательно, выбранных из таблетки, капсулы, гранул и порошка; необязательно, выбранных из капсулы и гранул.

[0273]

С7. Фармацевтический состав по любому из С1-С6, где твердый состав для перорального применения содержит множество гранул центанафадина (СТН), где каждая из множества гранул СТН включает сердцевинную частицу, содержащую СТН или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0274]

В частности, предполагается, что аспекты С1-С7 включают в себя в качестве дополнительных необязательных признаков каждый из аспектов В1-В58, приведенных ниже, по отдельности и в их сочетаниях.

[0275]

В1. Фармацевтический состав по любому из С1-С7, содержащий СТН или его фармацевтически приемлемую соль, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения,

подходящий для педиатрического применения.

[0276]

B2. Фармацевтический состав по B1, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, выбран из одного или нескольких видов, включающих гранулы, диспергируемую во рту таблетку, диспергируемую во рту пленку, мини-таблетку, жевательную таблетку и мягкую жевательную таблетку, необязательно, гранулы.

[0277]

B3. Фармацевтический состав по любому из B1 или B2, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, характеризуется одним или несколькими профилями высвобождения *in vivo* и/или *in vitro*, выбранными из немедленного высвобождения, замедленного высвобождения, отсроченного высвобождения и отсроченного замедленного высвобождения.

[0278]

B4. Фармацевтический состав по любому из B1-B3, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, содержит множество гранул центанафадина (CTN), где каждая из множества гранул CTN включает сердцевинную частицу, содержащую CTN или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0279]

B5. Фармацевтический состав по B4, где по меньшей мере часть множества гранул покрыта оболочкой.

[0280]

B6. Фармацевтический состав по любому из B4-B5, где по меньшей мере часть множества гранул не покрыта оболочкой.

[0281]

B7. Фармацевтический состав по B6, где покрытие представляет собой одно или несколько покрытий, выбранных из покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, и покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение.

[0282]

B8. Фармацевтический состав по B7, где покрытие

представляет собой покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, содержащее одно или несколько веществ, выбранных из фталата ацетата амилозы, фталата ацетата целлюлозы, сукцината ацетата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимеров метакриловая кислота/метиловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, сополимера стирола и малеиновой кислоты, сополимера стирола и винилпиридина;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата; и

необязательно, сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата.

[0283]

B9. Фармацевтический состав по любому из B4-B8, содержащий покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, нанесенное на частицу с сердцевинкой, составляет по меньшей мере 10 мас.% от общей массы гранулы CTN, или в диапазоне от около 12 мас.% до около 50 мас.%, или от около 12 мас.% до около 35 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN.

[0284]

B10. Фармацевтический состав по любому из B4-B9, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, включает одно или несколько веществ, выбранных из алкилцеллюлозы, полимера акриловой кислоты, полимера метакриловой кислоты, сополимера акриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и простого эфира целлюлозы;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы,

метилметакрилата, сополимера метилметакрилата, этоксиэтилметакрилата, этилакрилата, триметил аммониетилметакрилата, цианоэтилметакрилата, сополимера аминоксилметакрилата, поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и алкиламина, поли(метилметакрилата), поли(метакриловой кислоты (ангидрид), полиметакрилата, полиакриламида, поли(ангидрида метакриловой кислоты) и сополимера глицидилметакрилата;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из поли[этилакрилата, метилметакрилата, хлорида триметиламмониоэтилметакрилата], гидроксипропилметилцеллюлозы и поли[этилакрилата, метилметакрилата];

необязательно, поли[этилакрилат, метилметакрилат].

[0285]

B11. Фармацевтический состав по любому из B4-B10, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет по меньшей мере 5 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной, или в диапазоне от около 5 мас.% до около 60 мас.%, или от около 15 мас.% до около 60 мас.%, или от около 20 мас.% до около 50 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной.

[0286]

B12. Фармацевтический состав по любому из B4-B11, содержащий покрытие, где покрытие дополнительно содержит порообразователь.

[0287]

B13. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь содержит одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полуксамера 188, поливинилпирролидона, d-маннитола, метилцеллюлозы, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и сахара,

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона;

необязательно, гидроксипропилметилцеллюлозу.

[0288]

B14. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь присутствует в покрытии в количестве в диапазоне от около 5 мас.% или больше, или от около 10 мас.% или больше, или от около 5 мас.% до около 20 мас.%; необязательно, 15 мас.%.

[0289]

B15. Фармацевтический состав по любому из B4-B14, где частицы с сердцевинной характеризуются распределением частиц по размерам, и по меньшей мере часть частиц с сердцевинной множества гранул имеет размер частицы с сердцевинной (максимальный диаметр) от около 0,2 мм до около 2 мм, или от около 0,3 мм до около 1,5 мм, 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0290]

B16. Фармацевтический состав по B15, где распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц (максимальный диаметр) в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 80% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 90% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 99% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0291]

B17. Фармацевтическая дозированная форма по любому из B4-

B16, где множество гранул CTN имеют средний размер частиц (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,8 мм, или от около 0,2 мм до около 2,5 мм, или от около 0,2 мм до около 2,0 мм, или от около 0,7 мм до около 2,5 мм, или от около 0,7 мм до около 2,8 мм, или от около 0,5 мм до около 2,8 мм, или от около 0,8 мм до около 1,7 мм, или от около 0,5 мм до около 1,2 мм, или от около 0,5 мм до около 1,0 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0292]

B18. Фармацевтический состав по любому из B4-B17, где множество гранул CTN содержат один или несколько видов, выбранных из гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением, гранул с отсроченным высвобождением и гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0293]

B19. Фармацевтический состав по любому из B4-B18, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0294]

B20. Фармацевтический состав по B19, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0295]

B21. Фармацевтический состав по любому из B4-B20, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0296]

B22. Фармацевтический состав по B21, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением представляет собой

соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0297]

B23. Фармацевтический состав по любому из B4-B22, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0298]

B24. Фармацевтический состав по B23, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 5:10 до около 1:5 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0299]

B25. Фармацевтический состав по любому из B4-B24, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0300]

B26. Фармацевтический состав по B25, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0301]

B27. Фармацевтический состав по любому из B4-B26, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0302]

B28. Фармацевтический состав по B27, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких

гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0303]

B29. Фармацевтический состав по любому из B4-B28, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0304]

B30. Фармацевтический состав по B29, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением, и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли; необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0305]

B31. Фармацевтический состав по любому из B4-B30, где гранула с немедленным высвобождением не имеет покрытий.

[0306]

B32. Фармацевтический состав по любому из B4-B31, где гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в

количестве в диапазоне от около 1% до около 75% в расчете на общую массу множества гранул CTN,

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 5 мас.% до около 15 мас.%;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 25% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 10% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 9% до около 19% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 40 мас.% до около 55 мас.%; и

необязательно, в диапазоне от около 18% до около 28% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0307]

V33. Фармацевтический состав по любому из B4-B32, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 23% до около 33% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 35% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0308]

V34. Фармацевтический состав по любому из B4-B33, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в

диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 21% до около 31% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 36% до около 46% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 30% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0309]

B35. Фармацевтический состав по любому из B4-B34, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с замедленным высвобождением за время в диапазоне от 2 до 6 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин.

[0310]

B36. Фармацевтический состав по любому из B4-B35, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0311]

B37. Фармацевтический состав по любому из B4-B36, содержащий гранулы с отсроченным замедленным высвобождением, где

по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0312]

B38. Фармацевтический состав по любому из B4-B37, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с немедленным высвобождением за время в диапазоне от 0 до 2 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин.

[0313]

B39. Фармацевтический состав по любому из B4-B38, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли

высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0314]

B40. Фармацевтический состав по любому из B4-B39, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 80 мас.% в грануле с немедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением; и

необязательно, первую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением, и вторую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением.

[0315]

B41. Фармацевтический состав по любому из B4-B40, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с замедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением.

[0316]

B42. Фармацевтический состав по любому из B4-B41,

содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с отсроченным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением.

[0317]

В43. Фармацевтический состав по любому из В4-В42, характеризующийся мультимодальным, необязательно бимодальным, профилем абсорбции *in vivo*.

[0318]

В44. Фармацевтический состав по любому из В4-В43, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от 0 до 4,5 часов, или от около 0,5 часов до около 2 часов, или от около 3,5 часов до около 4,5 часов.

[0319]

В45. Фармацевтический состав по любому из В4-В44, где профиль абсорбции *in vivo* имеет вторую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от около 6 часов до 10 часов, или от около 7 часов до 9 часов, или от около 7,5 до около 8,5 часов.

[0320]

В46. Фармацевтический состав по любому из В44 или В45, где первая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 250 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 325 нг/мл до около 390 нг/мл.

[0321]

В47. Фармацевтический состав по любому из В44-В46, где вторая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 450 нг/мл до около 550 нг/мл или от около 470 нг/мл до около 530 нг/мл.

[0322]

В48. Фармацевтический состав по любому из В4-В47, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ и вторую $C_{\text{макс}}$, где

первая $C_{\text{макс}}$ и вторая $C_{\text{макс}}$ разделены промежутком времени в диапазоне от 1,5 до 8,5 часов, или от около 2 часов до около 6 часов, или от около 3 часов до около 5 часов.

[0323]

B49. Фармацевтический состав по любому из B4-B48, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения, включающий один или несколько механизмов растворения, диффузии, эрозии, осмоса, разделения, набухания и нацеливания.

[0324]

B50. Фармацевтический состав по любому из B4-B49, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм диффузионного высвобождения.

[0325]

B51. Фармацевтический состав по любому из B4-B50, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения при растворении, запускаемый pH.

[0326]

B52. Фармацевтический состав по любому из B4-B51, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют комбинацию механизма высвобождения при растворении, запускаемого pH, и механизма высвобождения при диффузии.

[0327]

B53. Фармацевтический состав по любому из B4-B52, где одна или несколько из множества гранул CTN включают пористую матрицу, содержащую CTN.

[0328]

B54. Фармацевтический состав по любому из B4-B53, где множество гранул CTN заключено в один или несколько контейнеров, выбранных из капсул, саше и стиков;

необязательно, капсулу.

[0329]

B55. Фармацевтический состав по любому из B4-B54, где CTN присутствует в виде соли; необязательно, в виде хлористоводородной соли.

[0330]

В56. Фармацевтический состав по любому из В4-В55, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из наполнителя или связующего вещества, скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, полимерного покрытия и пластификатора;

необязательно, комбинацию наполнителя и связующего вещества;

необязательно, комбинацию связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества, полимерного покрытия и пластификатора.

[0331]

В57. Фармацевтический состав по любому из В4-В56, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из лактозы, маннитола, кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилпирролидона, талька, полисорбата 80, моностеарата глицерина, триэтилцитрата, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и диоксида кремния.

[0332]

В58. Фармацевтический состав по любому из В4-В56, где состав не содержит разрыхлителей.

[0333]

Аспект D

D1. Фармацевтический состав, содержащий центанафадин (CTN) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где фармацевтический состав имеет мультимодальный, необязательно бимодальный, профиль абсорбции *in vivo*.

[0334]

D2. Фармацевтический состав по D1, где концентрация CTN в плазме через 16 часов после введения меньше чем 300 нг/мл, или меньше 250 нг/мл, или меньше чем 230 нг/мл.

[0335]

В частности, предполагается, что аспекты D1-D2 включают в

себя в качестве дополнительных необязательных признаков каждый из аспектов В1-В58 и С1-С7 по отдельности и в их сочетаниях.

[0336]

С1. Фармацевтический состав по любому из D1 или D2, содержащий центанафадин (СТН) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где фармацевтический состав имеет многофазный профиль высвобождения при исследовании в кислой среде в течение 2 часов с последующим использованием буферной среды с pH 7,4,

необязательно, по меньшей мере двухфазный профиль высвобождения,

необязательно, по меньшей мере трехфазный профиль высвобождения, и

(а) необязательно, характеризуется высвобождением от около 22% до около 45% СТН на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 40% до около 65% СТН на 8-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 65% до около 95% СТН на 12-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; или

(b) необязательно, характеризуется высвобождением от около 24% до 48% СТН на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 66% СТН на 6-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 86% СТН на 10-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; еще дополнительно, необязательно, этот профиль высвобождения может характеризоваться высвобождением от 49% до 73% на 4-часовой отметке.

[0337]

С2. Фармацевтический состав по С1, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения и/или полутвердый состав для перорального введения.

[0338]

С3. Фармацевтический состав по С1 или С2, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения.

[0339]

C4. Фармацевтический состав по любому из C1-C3, где твердый состав для перорального применения включает одну или несколько форм, выбранных из порошка, гранул, диспергируемых во рту таблеток, диспергируемых во рту пленок, мини-таблеток, жевательных таблеток и мягких жевательных таблеток; необязательно, выбранных из порошка и гранул; необязательно, гранулы.

[0340]

C5. Фармацевтический состав по любому из C1-C4, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для применения взрослыми.

[0341]

C6. Фармацевтический состав по C5, где твердый состав для перорального применения включает одну или несколько форм, выбранных из таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул и пастилки; необязательно, выбранных из таблетки, капсулы, гранул и порошка; необязательно, выбранных из капсулы и гранул.

[0342]

C7. Фармацевтический состав по любому из C1-C6, где твердый состав для перорального применения содержит множество гранул центанафадина (CTN), где каждая из множества гранул CTN включает сердцевинную частицу, содержащую CTN или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0343]

B1. Фармацевтический состав по любому из C1-C7, или D1 или D2, содержащий CTN или его фармацевтически приемлемую соль, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения.

[0344]

B2. Фармацевтический состав по B1, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, выбран из одного или нескольких видов, включающих гранулы, диспергируемую во рту таблетку, диспергируемую во рту пленку, мини-таблетку, жевательную таблетку и мягкую жевательную таблетку, необязательно, гранулы.

[0345]

В3. Фармацевтический состав по любому из В1 или В2, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, характеризуется одним или несколькими профилями высвобождения *in vivo* и/или *in vitro*, выбранными из немедленного высвобождения, замедленного высвобождения, отсроченного высвобождения и отсроченного замедленного высвобождения.

[0346]

В4. Фармацевтический состав по любому из В1-В3, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, содержит множество гранул центанафадина (СТН), где каждая из множества гранул СТН включает сердцевинную частицу, содержащую СТН или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0347]

В5. Фармацевтический состав по В4, где по меньшей мере часть множества гранул покрыта оболочкой.

[0348]

В6. Фармацевтический состав по любому из В4-В5, где по меньшей мере часть множества гранул не покрыта оболочкой.

[0349]

В7. Фармацевтический состав по В6, где покрытие представляет собой одно или несколько покрытий, выбранных из покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, и покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение.

[0350]

В8. Фармацевтический состав по В7, где покрытие представляет собой покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, содержащее одно или несколько веществ, выбранных из фталата ацетата амилозы, фталата ацетата целлюлозы, сукцината ацетата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимеров метакриловая кислота/метиловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота, сукцината

ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, сополимера стирола и малеиновой кислоты, сополимера стирола и винилпиридина;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата; и

необязательно, сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата.

[0351]

B9. Фармацевтический состав по любому из B4-B8, содержащий покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, нанесенное на частицу с сердцевинкой, составляет по меньшей мере 10 мас.% от общей массы гранулы CTN, или в диапазоне от около 12 мас.% до около 50 мас.% или от около 12 мас.% до около 35 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN.

[0352]

B10. Фармацевтический состав по любому из B4-B9, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, включает одно или несколько веществ, выбранных из алкилцеллюлозы, полимера акриловой кислоты, полимера метакриловой кислоты, сополимера акриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и простого эфира целлюлозы;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксиалкилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы, метилметакрилата, сополимера метилметакрилата, этоксиэтилметакрилата, этилакрилата, триметил аммониетилметакрилата, цианоэтилметакрилата, сополимера аминоалкилметакрилата, поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и алкиламина, поли(метилметакрилата), поли(метакриловой кислоты (ангидрид), полиметакрилата, полиакриламида, поли(ангидрида метакриловой кислоты) и сополимера глицидилметакрилата;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из

поли[этилакрилата, метилметакрилата, хлорида триметиламмониеэтилметакрилата], гидроксипропилметилцеллюлозы и поли[этилакрилата, метилметакрилата];

необязательно, поли[этилакрилат, метилметакрилат].

[0353]

B11. Фармацевтический состав по любому из B4-B10, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет по меньшей мере 5 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной, или в диапазоне от около 5 мас.% до около 60 мас.%, или от около 15 мас.% до около 60 мас.%, или от около 20 мас.% до около 50 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной.

[0354]

B12. Фармацевтический состав по любому из B4-B11, содержащий покрытие, где покрытие дополнительно содержит порообразователь.

[0355]

B13. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь содержит одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полуксамера 188, поливинилпирролидона, d-маннитола, метилцеллюлозы, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и сахара,

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона;

необязательно, гидроксипропилметилцеллюлозу.

[0356]

B14. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь присутствует в покрытии в количестве в диапазоне от около 5 мас.% или больше, или от около 10 мас.% или больше, или от около 5 мас.% до около 20 мас.%; необязательно, 15 мас.%.

[0357]

B15. Фармацевтический состав по любому из B4-B14, где частицы с сердцевинной характеризуются распределением частиц по

размерам, и по меньшей мере часть частиц с сердцевинной множества гранул имеет размер частицы с сердцевинной (максимальный диаметр) от около 0,2 мм до около 2 мм, или от около 0,3 мм до около 1,5 мм, 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0358]

B16. Фармацевтический состав по B15, где распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц (максимальный диаметр) в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 80% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 90% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 99% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0359]

B17. Фармацевтическая дозированная форма по любому из B4-B16, где множество гранул CTN имеют средний размер частиц (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,8 мм, или от около 0,2 мм до около 2,5 мм, или от около 0,2 мм до около 2,0 мм, или от около 0,7 мм до около 2,5 мм, или от около 0,7 мм до около 2,8 мм, или от около 0,5 мм до около 2,8 мм, или от около 0,8 мм до около 1,7 мм, или от около 0,5 мм до около 1,2 мм, или от около 0,5 мм до около 1,0 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0360]

B18. Фармацевтический состав по любому из B4-B17, где множество гранул CTN содержат один или несколько видов, выбранных из гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением, гранул с отсроченным высвобождением и гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0361]

B19. Фармацевтический состав по любому из B4-B18, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0362]

B20. Фармацевтический состав по B19, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0363]

B21. Фармацевтический состав по любому из B4-B20, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0364]

B22. Фармацевтический состав по B21, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0365]

B23. Фармацевтический состав по любому из B4-B22, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0366]

B24. Фармацевтический состав по B23, где соотношение CTN

или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 5:10 до около 1:5 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0367]

B25. Фармацевтический состав по любому из B4-B24, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0368]

B26. Фармацевтический состав по B25, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0369]

B27. Фармацевтический состав по любому из B4-B26, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0370]

B28. Фармацевтический состав по B27, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-

15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0371]

B29. Фармацевтический состав по любому из B4-B28, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0372]

B30. Фармацевтический состав по B29, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением, и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0373]

B31. Фармацевтический состав по любому из B4-B30, где гранула с немедленным высвобождением не имеет покрытий.

[0374]

B32. Фармацевтический состав по любому из B4-B31, где гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 1% до около 75% в расчете на общую массу множества гранул CTN,

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 5 мас.% до около 15 мас.%;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 25% в

расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 10% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 9% до около 19% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 40 мас.% до около 55 мас.%; и

необязательно, в диапазоне от около 18% до около 28% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0375]

В33. Фармацевтический состав по любому из В4-В32, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 23% до около 33% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 35% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0376]

В34. Фармацевтический состав по любому из В4-В33, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 21% до около 31% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 36% до около 46% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 30% до около 55% в

расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0377]

B35. Фармацевтический состав по любому из B4-B34, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с замедленным высвобождением за время в диапазоне от 2 до 6 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин.

[0378]

B36. Фармацевтический состав по любому из B4-B35, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0379]

B37. Фармацевтический состав по любому из B4-B36, содержащий гранулы с отсроченным замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в

соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0380]

B38. Фармацевтический состав по любому из B4-B37, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с немедленным высвобождением за время в диапазоне от 0 до 2 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин.

[0381]

B39. Фармацевтический состав по любому из B4-B38, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0382]

B40. Фармацевтический состав по любому из B4-B39, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 80

мас. % в грануле с немедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас. % до 60 мас. % в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас. % до 15 мас. % в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас. % до 60 мас. % в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением; и

необязательно, первую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас. % до 15 мас. % в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением, и вторую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 40 мас. % до 60 мас. % в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением.

[0383]

B41. Фармацевтический состав по любому из B4-B40, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас. % до 95 мас. % в грануле с замедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас. % до 90 мас. % в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас. % до 70 мас. % в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением.

[0384]

B42. Фармацевтический состав по любому из B4-B41, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас. % до 95 мас. % в грануле с отсроченным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас. % до 90 мас. % в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас. % до 70 мас. % в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением.

[0385]

В43. Фармацевтический состав по любому из В4-В42, характеризующийся мультимодальным, необязательно бимодальным, профилем абсорбции *in vivo*.

[0386]

В44. Фармацевтический состав по любому из В4-В43, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от 0 до 4,5 часов, или от около 0,5 часов до около 2 часов, или от около 3,5 часов до около 4,5 часов.

[0387]

В45. Фармацевтический состав по любому из В4-В44, где профиль абсорбции *in vivo* имеет вторую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от около 6 часов до 10 часов, или от около 7 часов до 9 часов, или от около 7,5 до около 8,5 часов.

[0388]

В46. Фармацевтический состав по любому из В44 или В45, где первая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 250 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 325 нг/мл до около 390 нг/мл.

[0389]

В47. Фармацевтический состав по любому из В44-В46, где вторая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 450 нг/мл до около 550 нг/мл или от около 470 нг/мл до около 530 нг/мл.

[0390]

В48. Фармацевтический состав по любому из В4-В47, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ и вторую $C_{\text{макс}}$, где первая $C_{\text{макс}}$ и вторая $C_{\text{макс}}$ разделены промежутком времени в диапазоне от 1,5 до 8,5 часов, или от около 2 часов до около 6 часов, или от около 3 часов до около 5 часов.

[0391]

В49. Фармацевтический состав по любому из В4-В48, где одна или несколько из множества гранул СТН имеют механизм высвобождения, включающий один или несколько механизмов растворения, диффузии, эрозии, осмоса, разделения, набухания и нацеливания.

[0392]

B50. Фармацевтический состав по любому из B4-B49, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм диффузионного высвобождения.

[0393]

B51. Фармацевтический состав по любому из B4-B50, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения при растворении, запускаемый pH.

[0394]

B52. Фармацевтический состав по любому из B4-B51, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют комбинацию механизма высвобождения при растворении, запускаемого pH, и механизма высвобождения при диффузии.

[0395]

B53. Фармацевтический состав по любому из B4-B52, где одна или несколько из множества гранул CTN включают пористую матрицу, содержащую CTN.

[0396]

B54. Фармацевтический состав по любому из B4-B53, где множество гранул CTN заключено в один или несколько контейнеров, выбранных из капсул, саше и стиков;

необязательно, в капсулу.

[0397]

B55. Фармацевтический состав по любому из B4-B54, где CTN присутствует в виде соли; необязательно, в виде хлористоводородной соли.

[0398]

B56. Фармацевтический состав по любому из B4-B55, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из наполнителя или связующего вещества, скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, полимерного покрытия и пластификатора;

необязательно, комбинацию наполнителя и связующего вещества;

необязательно, комбинацию связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества, полимерного покрытия и пластификатора.

[0399]

B57. Фармацевтический состав по любому из B4-B55, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из лактозы, маннитола, кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилпирролидона, талька, полисорбата 80, моностеарата глицерина, триэтилцитрата, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и диоксида кремния.

[0400]

B58. Фармацевтический состав по любому из B4-B56, где состав не содержит разрыхлителей.

[0401]

Аспект Е

E1. Фармацевтический состав, содержащий центанафадин (CTN) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где состав проявляет профиль отсроченного-замедленного высвобождения *in vivo*.

[0402]

E2. Фармацевтический состав по E1, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения и/или полутвердый состав для перорального введения.

[0403]

E3. Фармацевтический состав по E1 или E2, где состав содержит сердцевину и покрытие, расположенное поверх сердцевины.

[0404]

E4. Фармацевтический состав по E3, где покрытие, расположенное поверх сердцевины, имеет pH-зависимый триггер растворения.

[0405]

E5. Фармацевтический состав по E4, где покрытие, расположенное на сердцевине, начинает растворяться при pH по меньшей мере 7, необязательно, в диапазоне от около 7 до около

8, необязательно, в диапазоне от около 7,2 до около 7,6.

[0406]

Е6. Фармацевтический состав по любому из Е3-Е5, где покрытие содержит полимер метакриловой кислоты.

[0407]

Е7. Фармацевтический состав по Е6, где покрытие содержит один или несколько полимеров, выбранных из сополимеров метакриловая кислота/метиловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота;

необязательно, один или несколько полимеров, выбранных из сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата;

необязательно, сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата.

[0408]

В частности, предполагается, что аспекты Е1-Е7 включают в себя в качестве дополнительных необязательных признаков каждый из аспектов В1-В58, С1-С7 и D1-D2 по отдельности и в их сочетаниях.

[0409]

D1. Фармацевтический состав по любому из Е1-Е7, содержащий центанафадин (СТН) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где фармацевтический состав имеет мультимодальный, необязательно бимодальный, профиль абсорбции *in vivo*.

[0410]

D2. Фармацевтический состав по D1, где концентрация СТН в плазме через 16 часов после введения меньше чем 300 нг/мл, или меньше 250 нг/мл, или меньше чем 230 нг/мл.

[0411]

С1. Фармацевтический состав по любому из Е1-Е7, или D1, или D2, содержащий центанафадин (СТН) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где фармацевтический состав имеет многофазный профиль высвобождения при исследовании в кислой среде в течение 2 часов с последующим использованием буферной среды с рН 7,4,

необязательно, по меньшей мере двухфазный профиль высвобождения,

необязательно, по меньшей мере трехфазный профиль высвобождения, и

(а) обязательно, характеризуется высвобождением от около 22% до около 45% СТН на 3-часовой отметке, дополнительно, обязательно, путем высвобождения от около 40% до около 65% СТН на 8-часовой отметке, и, дополнительно, обязательно, путем высвобождения от около 65% до около 95% СТН на 12-часовой отметке, и, дополнительно, обязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; или

(b) обязательно, характеризуется высвобождением от около 24% до 48% СТН на 3-часовой отметке, дополнительно, обязательно, путем высвобождения по меньшей мере 66% СТН на 6-часовой отметке, дополнительно, обязательно, путем высвобождения по меньшей мере 86% СТН на 10-часовой отметке, и, дополнительно, обязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; еще дополнительно, обязательно, этот профиль высвобождения может характеризоваться высвобождением от 49% до 73% на 4-часовой отметке.

[0412]

C2. Фармацевтический состав по C1, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения и/или полутвердый состав для перорального введения.

[0413]

C3. Фармацевтический состав по C1 или C2, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения.

[0414]

C4. Фармацевтический состав по любому из C1-C3, где твердый состав для перорального применения включает одну или несколько форм, выбранных из порошка, гранул, диспергируемых во рту таблеток, диспергируемых во рту пленок, мини-таблеток, жевательных таблеток и мягких жевательных таблеток; обязательно, выбранных из порошка и гранул; обязательно, гранулы.

[0415]

C5. Фармацевтический состав по любому из C1-C4, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для применения взрослыми.

[0416]

C6. Фармацевтический состав по C5, где твердый состав для перорального применения включает одну или несколько форм, выбранных из таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул и пастилки; необязательно, выбранных из таблетки, капсулы, гранул и порошка; необязательно, выбранных из капсулы и гранул.

[0417]

C7. Фармацевтический состав по любому из C1-C6, где твердый состав для перорального применения содержит множество гранул центанафадина (CTN), где каждая из множества гранул CTN включает сердцевинную частицу, содержащую CTN или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0418]

B1. Фармацевтический состав по любому из C1-C7, или D1 или D2, или E1-E7, содержащий CTN или его фармацевтически приемлемую соль, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения.

[0419]

B2. Фармацевтический состав по B1, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, выбран из одного или нескольких видов, включающих гранулы, диспергируемую во рту таблетку, диспергируемую во рту пленку, мини-таблетку, жевательную таблетку и мягкую жевательную таблетку, необязательно, гранулы.

[0420]

B3. Фармацевтический состав по любому из B1 или B2, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, характеризуется одним или несколькими профилями высвобождения *in vivo* и/или *in vitro*, выбранными из немедленного высвобождения, замедленного высвобождения, отсроченного высвобождения и отсроченного замедленного высвобождения.

[0421]

В4. Фармацевтический состав по любому из В1-В3, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, содержит множество гранул центанафадина (СТН), где каждая из множества гранул СТН включает сердцевинную частицу, содержащую СТН или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0422]

В5. Фармацевтический состав по В4, где по меньшей мере часть множества гранул покрыта оболочкой.

[0423]

В6. Фармацевтический состав по любому из В4-В5, где по меньшей мере часть множества гранул не покрыта оболочкой.

[0424]

В7. Фармацевтический состав по В6, где покрытие представляет собой одно или несколько покрытий, выбранных из покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, и покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение.

[0425]

В8. Фармацевтический состав по В7, где покрытие представляет собой покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, содержащее одно или несколько веществ, выбранных из фталата ацетата амилозы, фталата ацетата целлюлозы, сукцината ацетата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимеров метакриловая кислота/метиловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, сополимера стирола и малеиновой кислоты, сополимера стирола и винилпиридина;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата; и

необязательно, сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата.

[0426]

B9. Фармацевтический состав по любому из B4-B8, содержащий покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, нанесенное на частицу с сердцевинкой, составляет по меньшей мере 10 мас.% от общей массы гранулы CTN, или в диапазоне от около 12 мас.% до около 50 мас.%, или от около 12 мас.% до около 35 мас.% в расчете на общую массу гранулы CTN.

[0427]

B10. Фармацевтический состав по любому из B4-B9, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, включает одно или несколько веществ, выбранных из алкилцеллюлозы, полимера акриловой кислоты, полимера метакриловой кислоты, сополимера акриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и простого эфира целлюлозы;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксиалкилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы, метилметакрилата, сополимера метилметакрилата, этоксиэтилметакрилата, этилакрилата, триметил аммониетилметакрилата, цианоэтилметакрилата, сополимера аминоалкилметакрилата, поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и алкиламина, поли(метилметакрилата), поли(метакриловой кислоты (ангидрид), полиметакрилата, полиакриламида, поли(ангидрида метакриловой кислоты) и сополимера глицидилметакрилата;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из поли[этилакрилата, метилметакрилата, хлорида триметиламмониетилметакрилата], гидроксипропилметилцеллюлозы и поли[этилакрилата, метилметакрилата];

необязательно, поли[этилакрилат, метилметакрилат].

[0428]

B11. Фармацевтический состав по любому из B4-B10,

содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет по меньшей мере 5 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной, или в диапазоне от около 5 мас.% до около 60 мас.%, или от около 15 мас.% до около 60 мас.%, или от около 20 мас.% до около 50 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной.

[0429]

B12. Фармацевтический состав по любому из B4-B11, содержащий покрытие, где покрытие дополнительно содержит порообразователь.

[0430]

B13. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь содержит одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полуксамера 188, поливинилпирролидона, d-маннитола, метилцеллюлозы, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоля и сахара,

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона;

необязательно, гидроксипропилметилцеллюлозу.

[0431]

B14. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь присутствует в покрытии в количестве в диапазоне от около 5 мас.% или больше, или от около 10 мас.% или больше, или от около 5 мас.% до около 20 мас.%; необязательно, 15 мас.%.

[0432]

B15. Фармацевтический состав по любому из B4-B14, где частицы с сердцевинной характеризуются распределением частиц по размерам, и по меньшей мере часть частиц с сердцевинной множества гранул имеет размер частицы с сердцевинной (максимальный диаметр) от около 0,2 мм до около 2 мм, или от около 0,3 мм до около 1,5 мм, 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0433]

B16. Фармацевтический состав по B15, где распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц (максимальный диаметр) в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 80% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 90% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 99% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0434]

B17. Фармацевтическая дозированная форма по любому из B4-B16, где множество гранул CTN имеют средний размер частиц (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,8 мм, или от около 0,2 мм до около 2,5 мм, или от около 0,2 мм до около 2,0 мм, или от около 0,7 мм до около 2,5 мм, или от около 0,7 мм до около 2,8 мм, или от около 0,5 мм до около 2,8 мм, или от около 0,8 мм до около 1,7 мм, или от около 0,5 мм до около 1,2 мм, или от около 0,5 мм до около 1,0 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0435]

B18. Фармацевтический состав по любому из B4-B17, где множество гранул CTN содержат один или несколько видов, выбранных из гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением, гранул с отсроченным высвобождением и гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0436]

B19. Фармацевтический состав по любому из B4-B18, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0437]

B20. Фармацевтический состав по B19, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0438]

B21. Фармацевтический состав по любому из B4-B20, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0439]

B22. Фармацевтический состав по B21, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0440]

B23. Фармацевтический состав по любому из B4-B22, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0441]

B24. Фармацевтический состав по B23, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 5:10 до около 1:5 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0442]

B25. Фармацевтический состав по любому из B4-B24, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0443]

B26. Фармацевтический состав по B25, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0444]

B27. Фармацевтический состав по любому из B4-B26, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0445]

B28. Фармацевтический состав по B27, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0446]

B29. Фармацевтический состав по любому из B4-B28, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с

отсроченным замедленным высвобождением.

[0447]

В30. Фармацевтический состав по В29, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением, и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0448]

В31. Фармацевтический состав по любому из В4-В30, где гранула с немедленным высвобождением не имеет покрытий.

[0449]

В32. Фармацевтический состав по любому из В4-В31, где гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 1% до около 75% в расчете на общую массу множества гранул CTN,

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 5 мас.% до около 15 мас.%;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 25% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 10% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 9% до около 19% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением

составляет от около 40 мас.% до около 55 мас.%; и

необязательно, в диапазоне от около 18% до около 28% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0450]

B33. Фармацевтический состав по любому из B4-B32, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 23% до около 33% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 35% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0451]

B34. Фармацевтический состав по любому из B4-B33, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 21% до около 31% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 36% до около 46% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 30% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0452]

B35. Фармацевтический состав по любому из B4-B34, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с замедленным высвобождением за время в диапазоне от 2 до 6 часов в

соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин.

[0453]

V36. Фармацевтический состав по любому из B4-B35, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0454]

V37. Фармацевтический состав по любому из B4-B36, содержащий гранулы с отсроченным замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0455]

V38. Фармацевтический состав по любому из B4-B37,

содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с немедленным высвобождением за время в диапазоне от 0 до 2 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин.

[0456]

B39. Фармацевтический состав по любому из B4-B38, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0457]

B40. Фармацевтический состав по любому из B4-B39, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 80 мас.% в грануле с немедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением; и

необязательно, первую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением, и вторую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением.

[0458]

B41. Фармацевтический состав по любому из B4-B40, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с замедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением.

[0459]

B42. Фармацевтический состав по любому из B4-B41, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с отсроченным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением.

[0460]

B43. Фармацевтический состав по любому из B4-B42, характеризующийся мультимодальным, необязательно бимодальным, профилем абсорбции *in vivo*.

[0461]

B44. Фармацевтический состав по любому из B4-B43, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне

от 0 до 4,5 часов, или от около 0,5 часов до около 2 часов, или от около 3,5 часов до около 4,5 часов.

[0462]

В45. Фармацевтический состав по любому из В4-В44, где профиль абсорбции *in vivo* имеет вторую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от около 6 часов до 10 часов, или от около 7 часов до 9 часов, или от около 7,5 до около 8,5 часов.

[0463]

В46. Фармацевтический состав по любому из В44 или В45, где первая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 250 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 325 нг/мл до около 390 нг/мл.

[0464]

В47. Фармацевтический состав по любому из В44-В46, где вторая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 450 нг/мл до около 550 нг/мл или от около 470 нг/мл до около 530 нг/мл.

[0465]

В48. Фармацевтический состав по любому из В4-В47, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ и вторую $C_{\text{макс}}$, где первая $C_{\text{макс}}$ и вторая $C_{\text{макс}}$ разделены промежутком времени в диапазоне от 1,5 до 8,5 часов, или от около 2 часов до около 6 часов, или от около 3 часов до около 5 часов.

[0466]

В49. Фармацевтический состав по любому из В4-В48, где одна или несколько из множества гранул СТН имеют механизм высвобождения, включающий один или несколько механизмов растворения, диффузии, эрозии, осмоса, разделения, набухания и нацеливания.

[0467]

В50. Фармацевтический состав по любому из В4-В49, где одна или несколько из множества гранул СТН имеют механизм диффузионного высвобождения.

[0468]

В51. Фармацевтический состав по любому из В4-В50, где одна

или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения при растворении, запускаемый pH.

[0469]

B52. Фармацевтический состав по любому из B4-B51, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют комбинацию механизма высвобождения при растворении, запускаемого pH, и механизма высвобождения при диффузии.

[0470]

B53. Фармацевтический состав по любому из B4-B52, где одна или несколько из множества гранул CTN включают пористую матрицу, содержащую CTN.

[0471]

B54. Фармацевтический состав по любому из B4-B53, где множество гранул CTN заключено в один или несколько контейнеров, выбранных из капсул, саше и стиков;

необязательно, в капсулу.

[0472]

B55. Фармацевтический состав по любому из B4-B54, где CTN присутствует в виде соли; необязательно, в виде хлористоводородной соли.

[0473]

B56. Фармацевтический состав по любому из B4-B55, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из наполнителя или связующего вещества, скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, полимерного покрытия и пластификатора;

необязательно, комбинацию наполнителя и связующего вещества;

необязательно, комбинацию связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества, полимерного покрытия и пластификатора.

[0474]

B57. Фармацевтический состав по любому из B4-B55, где

эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из лактозы, маннитола, кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилпирролидона, талька, полисорбата 80, моностеарата глицерина, триэтилцитрата, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и диоксида кремния.

[0475]

B58. Фармацевтический состав по любому из B4-B56, где состав не содержит разрыхлителей.

[0476]

Аспект F

F1. Фармацевтический состав, содержащий множество гранул центанафадина (CTN), где каждая из множества гранул CTN включает сердцевинную частицу, содержащую CTN или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где по меньшей мере часть частиц с сердцевинной содержит CTN или его фармацевтически приемлемую соль в количестве в диапазоне от около 70 мас.% до около 90 мас.%.

[0477]

В частности, предполагается, что аспект F1 включает в себя в качестве дополнительных необязательных признаков каждый из аспектов B1-B58, C1-C7, D1-D2 и E1-E7 по отдельности и в их сочетаниях.

[0478]

E1. Фармацевтический состав по F1, содержащий центанафадин (CTN) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где состав проявляет профиль отсроченного-замедленного высвобождения *in vivo*.

[0479]

E2. Фармацевтический состав по E1, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения и/или полутвердый состав для перорального введения.

[0480]

E3. Фармацевтический состав по E1 или E2, где состав содержит сердцевину и покрытие, расположенное поверх сердцевины.

[0481]

E4. Фармацевтический состав по E3, где покрытие,

расположенное поверх сердцевины, имеет pH-зависимый триггер растворения.

[0482]

E5. Фармацевтический состав по E4, где покрытие, расположенное на сердцевине, начинает растворяться при pH по меньшей мере 7, необязательно, в диапазоне от около 7 до около 8, необязательно, в диапазоне от около 7,2 до около 7,6.

[0483]

E6. Фармацевтический состав по любому из E3-E5, где покрытие содержит полимер метакриловой кислоты.

[0484]

E7. Фармацевтический состав по E6, где покрытие содержит один или несколько полимеров, выбранных из сополимеров метакриловая кислота/метиловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота;

необязательно, один или несколько полимеров, выбранных из сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата;

необязательно, сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата.

[0485]

D1. Фармацевтический состав по любому из E1-E7 или F1, содержащий центанафадин (CTN) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где фармацевтический состав имеет мультимодальный, необязательно бимодальный, профиль абсорбции *in vivo*.

[0486]

D2. Фармацевтический состав по D1, где концентрация CTN в плазме через 16 часов после введения меньше чем 300 нг/мл, или меньше 250 нг/мл, или меньше чем 230 нг/мл.

[0487]

C1. Фармацевтический состав по любому из E1-E7, или D1, или D2, или F1, содержащий центанафадин (CTN) или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент, где фармацевтический состав имеет многофазный профиль высвобождения

при исследовании в кислой среде в течение 2 часов с последующим использованием буферной среды с pH 7,4,

необязательно, по меньшей мере двухфазный профиль высвобождения,

необязательно, по меньшей мере трехфазный профиль высвобождения, и

(а) необязательно, характеризуется высвобождением от около 22% до около 45% СТН на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 40% до около 65% СТН на 8-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, путем высвобождения от около 65% до около 95% СТН на 12-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; или

(b) необязательно, характеризуется высвобождением от около 24% до 48% СТН на 3-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 66% СТН на 6-часовой отметке, дополнительно, необязательно, путем высвобождения по меньшей мере 86% СТН на 10-часовой отметке, и, дополнительно, необязательно, при таких скоростях высвобождения во всех трех временных точках; еще дополнительно, необязательно, этот профиль высвобождения может характеризоваться высвобождением от 49% до 73% на 4-часовой отметке.

[0488]

C2. Фармацевтический состав по C1, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения и/или полутвердый состав для перорального введения.

[0489]

C3. Фармацевтический состав по C1 или C2, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения.

[0490]

C4. Фармацевтический состав по любому из C1-C3, где твердый состав для перорального применения включает одну или несколько форм, выбранных из порошка, гранул, диспергируемых во рту таблеток, диспергируемых во рту пленок, мини-таблеток, жевательных таблеток и мягких жевательных таблеток;

необязательно, выбранных из порошка и гранул; необязательно, гранулы.

[0491]

C5. Фармацевтический состав по любому из C1-C4, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для применения взрослыми.

[0492]

C6. Фармацевтический состав по C5, где твердый состав для перорального применения включает одну или несколько форм, выбранных из таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул и пастилки; необязательно, выбранных из таблетки, капсулы, гранул и порошка; необязательно, выбранных из капсулы и гранул.

[0493]

C7. Фармацевтический состав по любому из C1-C6, где твердый состав для перорального применения содержит множество гранул центанафадина (CTN), где каждая из множества гранул CTN включает сердцевинную частицу, содержащую CTN или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0494]

B1. Фармацевтический состав по любому из C1-C7, или D1, или D2, или E1-E7, или F1, содержащий CTN или его фармацевтически приемлемую соль, где состав представляет собой твердый состав для перорального применения, подходящий для педиатрического применения.

[0495]

B2. Фармацевтический состав по B1, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, выбран из одного или нескольких видов, включающих гранулы, диспергируемую во рту таблетку, диспергируемую во рту пленку, мини-таблетку, жевательную таблетку и мягкую жевательную таблетку, необязательно, гранулы.

[0496]

B3. Фармацевтический состав по любому из B1 или B2, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, характеризуется одним или несколькими профилями высвобождения *in vivo* и/или *in vitro*, выбранными из немедленного

высвобождения, замедленного высвобождения, отсроченного высвобождения и отсроченного замедленного высвобождения.

[0497]

В4. Фармацевтический состав по любому из В1-В3, где твердый пероральный состав, подходящий для педиатрического применения, содержит множество гранул центанафадина (СТН), где каждая из множества гранул СТН включает сердцевинную частицу, содержащую СТН или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

[0498]

В5. Фармацевтический состав по В4, где по меньшей мере часть множества гранул покрыта оболочкой.

[0499]

В6. Фармацевтический состав по любому из В4-В5, где по меньшей мере часть множества гранул не покрыта оболочкой.

[0500]

В7. Фармацевтический состав по В6, где покрытие представляет собой одно или несколько покрытий, выбранных из покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, и покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение.

[0501]

В8. Фармацевтический состав по В7, где покрытие представляет собой покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, содержащее одно или несколько веществ, выбранных из фталата ацетата амилозы, фталата ацетата целлюлозы, сукцината ацетата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимеров метакриловая кислота/метилловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, сополимера стирола и малеиновой кислоты, сополимера стирола и винилпиридина;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из

сополимера метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата и сополимера метакриловой кислоты и акрилата; и
необязательно, сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата.

[0502]

В9. Фармацевтический состав по любому из В4-В8, содержащий покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, нанесенное на частицу с сердцевинкой, составляет по меньшей мере 10 мас.% от общей массы гранулы СТН, или в диапазоне от около 12 мас.% до около 50 мас.%, или от около 12 мас.% до около 35 мас.% в расчете на общую массу гранулы СТН.

[0503]

В10. Фармацевтический состав по любому из В4-В9, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, включает одно или несколько веществ, выбранных из алкилцеллюлозы, полимера акриловой кислоты, полимера метакриловой кислоты, сополимера акриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и простого эфира целлюлозы;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксиалкилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы, метилметакрилата, сополимера метилметакрилата, этоксиэтилметакрилата, этилакрилата, триметил аммониетилметакрилата, цианоэтилметакрилата, сополимера аминоалкилметакрилата, поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и алкиламина, поли(метилметакрилата), поли(метакриловой кислоты (ангидрид), полиметакрилата, полиакриламида, поли(ангидрида метакриловой кислоты) и сополимера глицидилметакрилата;

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из поли[этилакрилата, метилметакрилата, хлорида триметиламмониетилметакрилата], гидроксипропилметилцеллюлозы и поли[этилакрилата, метилметакрилата];

необязательно, поли[этилакрилат, метилметакрилат].

[0504]

B11. Фармацевтический состав по любому из B4-B10, содержащий покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, где среднее количество покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, нанесенное на частицу с сердцевинной, составляет по меньшей мере 5 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной, или в диапазоне от около 5 мас.% до около 60 мас.%, или от около 15 мас.% до около 60 мас.%, или от около 20 мас.% до около 50 мас.% от общей массы частицы с сердцевинной.

[0505]

B12. Фармацевтический состав по любому из B4-B11, содержащий покрытие, где покрытие дополнительно содержит порообразователь.

[0506]

B13. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь содержит одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полуксамера 188, поливинилпирролидона, d-маннитола, метилцеллюлозы, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и сахара,

необязательно, одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона;

необязательно, гидроксипропилметилцеллюлозу.

[0507]

B14. Фармацевтический состав по B12, где порообразователь присутствует в покрытии в количестве в диапазоне от около 5 мас.% или больше, или от около 10 мас.% или больше, или от около 5 мас.% до около 20 мас.%; необязательно, 15 мас.%.

[0508]

B15. Фармацевтический состав по любому из B4-B14, где частицы с сердцевинной характеризуются распределением частиц по размерам, и по меньшей мере часть частиц с сердцевинной множества гранул имеет размер частицы с сердцевинной (максимальный диаметр) от около 0,2 мм до около 2 мм, или от около 0,3 мм до около 1,5 мм, 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм,

или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0509]

B16. Фармацевтический состав по B15, где распределение размеров частиц с сердцевинной характеризуется тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц (максимальный диаметр) в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 80% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 90% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм,

необязательно, по меньшей мере 99% по массе частиц с сердцевинной имеют размер частиц в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0510]

B17. Фармацевтическая дозированная форма по любому из B4-B16, где множество гранул CTN имеют средний размер частиц (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,8 мм, или от около 0,2 мм до около 2,5 мм, или от около 0,2 мм до около 2,0 мм, или от около 0,7 мм до около 2,5 мм, или от около 0,7 мм до около 2,8 мм, или от около 0,5 мм до около 2,8 мм, или от около 0,8 мм до около 1,7 мм, или от около 0,5 мм до около 1,2 мм, или от около 0,5 мм до около 1,0 мм, или от около 0,5 мм до около 0,71 мм.

[0511]

B18. Фармацевтический состав по любому из B4-B17, где множество гранул CTN содержат один или несколько видов, выбранных из гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением, гранул с отсроченным высвобождением

и гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0512]

B19. Фармацевтический состав по любому из B4-B18, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0513]

B20. Фармацевтический состав по B19, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0514]

B21. Фармацевтический состав по любому из B4-B20, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0515]

B22. Фармацевтический состав по B21, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0516]

B23. Фармацевтический состав по любому из B4-B22, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением и одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением.

[0517]

B24. Фармацевтический состав по B23, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 5:10 до около 1:5 частей по

массе в расчете на массу CTN.

[0518]

B25. Фармацевтический состав по любому из B4-B24, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0519]

B26. Фармацевтический состав по B25, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне от около 1:100 до около 1:1 частей по массе в расчете на массу CTN.

[0520]

B27. Фармацевтический состав по любому из B4-B26, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

[0521]

B28. Фармацевтический состав по B27, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранулах с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0522]

B29. Фармацевтический состав по любому из B4-B28, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с

немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

[0523]

В30. Фармацевтический состав по В29, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранулах с замедленным высвобождением, и одной или нескольких гранул с отсроченным замедленным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,5-1:5-20:5-20 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли;

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-13:3-6:3-6 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли; и,

необязательно, соотношение в диапазоне около 0,7-1:5-15:5-15 частей по массе в расчете на массу CTN или его соли.

[0524]

В31. Фармацевтический состав по любому из В4-В30, где гранула с немедленным высвобождением не имеет покрытий.

[0525]

В32. Фармацевтический состав по любому из В4-В31, где гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 1% до около 75% в расчете на общую массу множества гранул CTN,

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 5 мас.% до около 15 мас.%;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 50% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 25% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 1% до около 10% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 9% до около 19% в

расчете на общую массу множества гранул CTN, когда содержание лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением составляет от около 40 мас.% до около 55 мас.%; и

необязательно, в диапазоне от около 18% до около 28% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0526]

В33. Фармацевтический состав по любому из В4-В32, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 23% до около 33% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 40% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 35% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0527]

В34. Фармацевтический состав по любому из В4-В33, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 21% до около 31% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 5% до около 65% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 36% до около 46% в расчете на общую массу множества гранул CTN;

необязательно, в диапазоне от около 30% до около 55% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

[0528]

В35. Фармацевтический состав по любому из В4-В34, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где по меньшей

мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с замедленным высвобождением за время в диапазоне от 2 до 6 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин.

[0529]

В36. Фармацевтический состав по любому из В4-В35, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; или где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0530]

В37. Фармацевтический состав по любому из В4-В36, содержащий гранулы с отсроченным замедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; где по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из гранул с отсроченным замедленным высвобождением за время в диапазоне от 4 до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0531]

В38. Фармацевтический состав по любому из В4-В37, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из гранул с немедленным высвобождением за время в диапазоне от 0 до 2 часов в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин.

[0532]

В39. Фармацевтический состав по любому из В4-В38, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 40% СТН или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени; где по меньшей мере 40% СТН или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% СТН или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл фосфатно-буферной воды с pH 7,4 в течение остального времени.

[0533]

В40. Фармацевтический состав по любому из В4-В39, содержащий гранулы с немедленным высвобождением, где СТН или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 80 мас.% в грануле с немедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением; и

необязательно, первую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 5 мас.% до 15 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением, и вторую гранулу с немедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 40 мас.% до 60 мас.% в расчете на общую массу гранулы с немедленным высвобождением.

[0534]

B41. Фармацевтический состав по любому из B4-B40, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с замедленным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с замедленным высвобождением.

[0535]

B42. Фармацевтический состав по любому из B4-B41, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где CTN или его соль присутствуют в количестве в диапазоне от 10 мас.% до 95 мас.% в грануле с отсроченным высвобождением в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 40 мас.% до 90 мас.% в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением;

необязательно, в диапазоне от 50 мас.% до 70 мас.% в расчете на общую массу гранулы с отсроченным высвобождением.

[0536]

B43. Фармацевтический состав по любому из B4-B42, характеризующийся мультимодальным, необязательно бимодальным, профилем абсорбции *in vivo*.

[0537]

В44. Фармацевтический состав по любому из В4-В43, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от 0 до 4,5 часов, или от около 0,5 часов до около 2 часов, или от около 3,5 часов до около 4,5 часов.

[0538]

В45. Фармацевтический состав по любому из В4-В44, где профиль абсорбции *in vivo* имеет вторую $C_{\text{макс}}$ за время в диапазоне от около 6 часов до 10 часов, или от около 7 часов до 9 часов, или от около 7,5 до около 8,5 часов.

[0539]

В46. Фармацевтический состав по любому из В44 или В45, где первая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 250 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 320 нг/мл до около 420 нг/мл, или от около 325 нг/мл до около 390 нг/мл.

[0540]

В47. Фармацевтический состав по любому из В44-В46, где вторая $C_{\text{макс}}$, обеспечиваемая составом, имеет средний уровень в плазме у взрослых людей в диапазоне от около 450 нг/мл до около 550 нг/мл или от около 470 нг/мл до около 530 нг/мл.

[0541]

В48. Фармацевтический состав по любому из В4-В47, где профиль абсорбции *in vivo* имеет первую $C_{\text{макс}}$ и вторую $C_{\text{макс}}$, где первая $C_{\text{макс}}$ и вторая $C_{\text{макс}}$ разделены промежутком времени в диапазоне от 1,5 до 8,5 часов, или от около 2 часов до около 6 часов, или от около 3 часов до около 5 часов.

[0542]

В49. Фармацевтический состав по любому из В4-В48, где одна или несколько из множества гранул СТН имеют механизм высвобождения, включающий один или несколько механизмов растворения, диффузии, эрозии, осмоса, разделения, набухания и нацеливания.

[0543]

В50. Фармацевтический состав по любому из В4-В49, где одна или несколько из множества гранул СТН имеют механизм диффузионного высвобождения.

[0544]

B51. Фармацевтический состав по любому из B4-B50, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют механизм высвобождения при растворении, запускаемый pH.

[0545]

B52. Фармацевтический состав по любому из B4-B51, где одна или несколько из множества гранул CTN имеют комбинацию механизма высвобождения при растворении, запускаемого pH, и механизма высвобождения при диффузии.

[0546]

B53. Фармацевтический состав по любому из B4-B52, где одна или несколько из множества гранул CTN включают пористую матрицу, содержащую CTN.

[0547]

B54. Фармацевтический состав по любому из B4-B53, где множество гранул CTN заключено в один или несколько контейнеров, выбранных из капсул, саше и стиков;

необязательно, в капсулу.

[0548]

B55. Фармацевтический состав по любому из B4-B54, где CTN присутствует в виде соли; необязательно, в виде хлористоводородной соли.

[0549]

B56. Фармацевтический состав по любому из B4-B55, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из наполнителя или связующего вещества, скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, полимерного покрытия и пластификатора;

необязательно, комбинацию наполнителя и связующего;

необязательно, комбинацию связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества и полимерного покрытия;

необязательно, комбинацию наполнителя, связующего вещества, полимерного покрытия и пластификатора.

[0550]

В57. Фармацевтический состав по любому из В4-В55, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из лактозы, маннитола, кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилпирролидона, талька, полисорбата 80, моностеарата глицерина, триэтилцитрата, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и диоксида кремния.

[0551]

В58. Фармацевтический состав по любому из В4-В57, где состав не содержит разрыхлителей.

[0552]

Аспект G

G1. Способ лечения с использованием состава в соответствии с любым из предыдущих аспектов или применение состава в соответствии с любым из предыдущих аспектов, включающий введение состава в соответствии с любым из предыдущих аспектов нуждающемуся в этом животному, необязательно, нуждающемуся в этом млекопитающему, необязательно, нуждающемуся в этом человеку.

[0553]

G2. Способ по G1, где нуждающимся в этом субъектом является субъект, нуждающийся в модуляции уровней центанафадина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0554]

G3. Способ по G1 или G2, где введение предназначено для лечения или предотвращения одного или нескольких симптомов нарушения, облегчаемого путем ингибирования обратного захвата одного или нескольких из норэпинефрина, обратного захвата дофамина или серотонина.

[0555]

G4. Способ по любому из G1-G3, где нуждающийся в этом субъект страдает синдромом дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ).

[0556]

G5. Способ по G4, где СДВГ преимущественно представляет собой СДВГ невнимательного типа.

[0557]

G6. Способ по G4, где СДВГ преимущественно представляет собой СДВГ гиперактивно-импульсивного типа.

[0558]

G7. Способ по G4, где СДВГ представляет собой СДВГ комбинированного типа.

[0559]

G8. Способ по любому из G1-G7, где нуждающийся в этом субъект страдает расстройством аутистического спектра и расстройством, связанным с ломкой X-хромосомой.

[0560]

G9. Способ по любому из G1-G8, где нуждающийся в этом субъект страдает расстройством, связанным с ломкой X-хромосомой.

[0561]

G10. Способ по G9, где расстройство, связанное с ломкой X-хромосомой, представляет собой синдром ломкой X-хромосомы (FXS).

[0562]

G11. Способ по G9, где расстройство, связанное с ломкой X-хромосомой, представляет собой синдром тремора/атаксии, ассоциированный с синдромом ломкой X-хромосомы (FXTAS).

[0563]

G12. Способ по G9, где расстройство, связанное с ломкой X-хромосомой, представляет собой первичную яичниковую недостаточность, ассоциированную с ломкой X-хромосомой (FXPOI).

[0564]

G13. Способ по любому из G1-G12, где нуждающийся в этом субъект страдает компульсивным перееданием.

[0565]

G14. Способ по G13, где компульсивное переедание включает 1-3 эпизода переедания еженедельно; или 4-7 эпизодов переедания в неделю, или 8-13 эпизодов переедания в неделю, или 14 или более эпизодов переедания в неделю.

[0566]

G15. Способ по любому из G1-G14, где введение проводят по схеме два раза в день или реже.

[0567]

G16. Способ по G19, где введение по схеме один раз в день.

[0568]

G17. Способ по любому из G1-G16, где состав или дозированную форму вводят в количестве в диапазоне от 0,5 мг/кг до 20 мг/кг в день,

необязательно, от 1 мг/кг до 15 мг/кг в день,

необязательно, от 1 мг/кг до 10 мг/кг в день,

необязательно, от 2 мг/кг до 20 мг/кг в день,

необязательно, от 2 мг/кг до 10 мг/кг в день,

необязательно, от 3 мг/кг до 15 мг/кг в день.

[0569]

G18. Способ по любому из G1-G17, где состав вводят в количестве в диапазоне от около 10 мг до около 25 мг,

необязательно, от около 30 мг до около 50 мг,

необязательно, от около 25 мг до около 150 мг,

необязательно, от около 50 мг до около 100 мг,

необязательно, от около 100 мг до около 250 мг,

необязательно, от около 250 до около 500 мг, один, два, три или четыре раза в день.

[0570]

G19. Способ по G18, где состав вводят в количестве в диапазоне от около 50 мг до 75 мг,

необязательно, от около 100 мг до 200 мг,

необязательно, от около 250 мг до 400 мг,

необязательно, от около 400 мг до 600 мг один или два раза в день.

[0571]

G20. Способ по G19, где состав вводят в количестве в диапазоне от около 100 мг до 300 мг один раз в день.

[0572]

G21. Способ по любому из G1-G20, где введение включает объединение состава с мягким пищевым веществом перед введением; необязательно, где мягкое пищевое вещество включает один или несколько продуктов, выбранных из яблочного пюре, йогурта, пудинга и желе.

[0573]

G22. Способ по любому из G1-G21, где введение осуществляется через зонд для энтерального питания.

[0574]

G23. Способ по любому из G1-G22, где состав вводят субъекту натошак.

[0575]

G24. Способ по любому из G1-G23, где введение обеспечивает взрослому субъекту максимальную концентрацию центанафадина в плазме в интервале доз ($C_{\text{макс}}$) по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 300 нг/мл, или по меньшей мере 340 нг/мл, или в диапазоне от около 250 нг/мл до около 1500 нг/мл, или от около 310 нг/мл до около 1300 нг/мл, или от около 325 до около 1250 нг/мл, или от около 340 нг/мл до около 1190 нг/мл, или от около 400 нг/мл до около 850 нг/мл.

[0576]

G25. Способ по любому из G1-G24, где введение обеспечивает субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 1 час после введения дозы ($C_{1ч}$) по меньшей мере 150 нг/мл, или по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 280 нг/мл, или в диапазоне от около 180 нг/мл до около 610 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 590 нг/мл, или от около 220 нг/мл до около 540 нг/мл, или от около 245 нг/мл до около 490 нг/мл.

[0577]

G26. Способ по любому из G1-G25, где введение обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 12 часов после введения ($C_{12ч}$) по меньшей мере 95 нг/мл, или по меньшей мере 160 нг/мл, или по меньшей мере 230 нг/мл, или по меньшей мере 360 нг/мл, или в диапазоне от около 95 нг/мл до около 450 нг/мл, или от около 100 нг/мл до около 435 нг/мл, или от около 110 нг/мл до около 400 нг/мл, или от около 30 нг/мл до около 360 нг/мл, или от около 150 нг/мл до около 300 нг/мл.

[0578]

G27. Способ по любому из G1-G26, где введение обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 16 часов после введения ($C_{16ч}$) меньше чем 300 нг/мл, или меньше 250

нг/мл, или меньше чем 230 нг/мл, или меньше чем 200 нг/мл, или меньше чем 100 нг/мл, или в диапазоне от около 95 нг/мл до около 450 нг/мл, или от около 100 нг/мл до около 300 нг/мл, или от около 110 нг/мл до около 250 нг/мл, или от около 30 нг/мл до около 250 нг/мл, или от около 60 нг/мл до около 150 нг/мл.

[0579]

G28. Способ по любому из G1-G27, где введение обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме после введения дозы, которая после введения дозы в течение периода времени от 2 до 8 часов остается по меньшей мере 75 нг/мл, или по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 280 нг/мл, или в диапазоне от около 75 нг/мл до около 1500 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 1440 нг/мл, или от около 230 нг/мл до около 1320 нг/мл, или от около 250 нг/мл до около 1260 нг/мл.

[0580]

G29. Способ по любому из G1-G28, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме у субъекта через 1 час после введения дозы ($AUC_{0-1ч}$) по меньшей мере 30 нг·ч/мл, или по меньшей мере 40 нг·ч/мл, или по меньшей мере 100 нг·ч/мл, или по меньшей мере 200 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 30 нг·ч/мл до около 500 нг·ч/мл, или от около 32 нг·ч/мл до около 480 нг·ч/мл, или от около 36 нг·ч/мл до около 440 нг·ч/мл, или от около 40 нг·ч/мл до около 400 нг·ч/мл, или от около 350 нг·ч/мл до около 450 нг·ч/мл.

[0581]

G30. Способ по любому из G1-G29, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме за период времени 0-8 часов после введения дозы ($AUC_{0-8ч}$) по меньшей мере 1275 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1530 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1700 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2500 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 1275 нг·ч/мл до около 6250 нг·ч/мл, или от около 1275 нг·ч/мл до около 6250 нг·ч/мл, или от около 1360 нг·ч/мл до около 6000 нг·ч/мл, или от около 1530 нг·ч/мл до около 5500 нг·ч/мл, или от около 1700 нг·ч/мл до около 5000 нг·ч/мл, или от около 2100 нг·ч/мл до около 4100

нг·ч/мл.

[0582]

G31. Способ по любому из G1-G30, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме за период времени 2-8 часов после введения дозы ($AUC_{2-8ч}$) по меньшей мере 1050 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1120 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1330 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2500 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 1050 нг·ч/мл до около 5250 нг·ч/мл, или от около 1120 нг·ч/мл до около 5040 нг·ч/мл, или от около 1260 нг·ч/мл до около 4620 нг·ч/мл, или от около 1330 нг·ч/мл до около 4410 нг·ч/мл, или от около 1400 нг·ч/мл до около 4200 нг·ч/мл, или от около 1700 нг·ч/мл до около 3500 нг·ч/мл.

[0583]

G32. Способ по любому из G1-G31, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме в течение 24-часового периода после введения ($AUC_{0-24ч}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2880 нг·ч/мл, или по меньшей мере 3200 нг·ч/мл, или по меньшей мере 5000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 7100 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2400 нг·ч/мл до около 12500 нг·ч/мл, или от около 2560 нг·ч/мл до около 12000 нг·ч/мл, или от около 2880 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл, или от около 3040 нг·ч/мл до около 10500 нг·ч/мл, или от около 3200 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 7000 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 4000 нг·ч/мл до около 6000 нг·ч/мл.

[0584]

G33. Способ по любому из G1-G32, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме в течение 48 часов после введения ($AUC_{0-48ч}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл, или 2880 нг·ч/мл, или 3200 нг·ч/мл, 5000 нг·ч/мл, или 7100 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2400 нг·ч/мл до около 12500 нг·ч/мл, или от около 2560 нг·ч/мл до около 12000 нг·ч/мл, или от около 2880 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл, или от около 3040 нг·ч/мл до около 10500 нг·ч/мл, или от около 3200 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 7000 нг·ч/мл до

около 10000 нг·ч/мл.

[0585]

G34. Способ по любому из G1-G33, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме за период после введения ($AUC_{0-инф}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл, или 2880 нг·ч/мл, или 3200 нг·ч/мл, 5000 нг·ч/мл, или 7100 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2400 нг·ч/мл до около 12500 нг·ч/мл, или от около 2560 нг·ч/мл до около 12000 нг·ч/мл, или от около 2880 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл, или от около 3040 нг·ч/мл до около 10500 нг·ч/мл, или от около 3200 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 7000 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл.

[0586]

G35. Способ по любому из G1-G34, где введение включает введение дозы CTN 164,4 мг CTN в день.

[0587]

G36. Способ по любому из G1-G23, где введение обеспечивает взрослому субъекту субъект с максимальной концентрацией центанафадина в плазме в интервале доз ($C_{макс}$) по меньшей мере около 525 нг/мл, или по меньшей мере около 560 нг/мл, или по меньшей мере около 700 нг/мл, или по меньшей мере около 1000 нг/мл, или по меньшей мере около 1600 нг/мл, или в диапазоне от около 525 нг/мл до около 4000 нг/мл, или от около 560 нг/мл до около 3840 нг/мл, или от около 630 нг/мл до около 3520 нг/мл, или от около 6650 нг/мл до около 700 нг/мл, или от около 3200 нг/мл.

[0588]

G37. Способ по любому из G1-G23 или G36, где введение обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 1 час после введения дозы ($C_{1ч}$) по меньшей мере 225 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 285 нг/мл, или по меньшей мере 300 нг/мл, или в диапазоне от около 225 нг/мл до около 1375 нг/мл, или от около 240 нг/мл до около 1320 нг/мл, или от около 285 нг/мл до около 1155 нг/мл, или от около 300 нг/мл до около 1100 нг/мл.

[0589]

G38. Способ по любому из G1-G23 или G36-G37, где введение обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 12 часов после введения ($C_{12ч}$) по меньшей мере 190 нг/мл, или по меньшей мере 225 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 400 нг/мл, или в диапазоне от около 190 нг/мл до около 1250 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 1200 нг/мл, или от около 225 нг/мл до около 1100 нг/мл, или от около 250 нг/мл до около 1000 нг/мл.

[0590]

G39. Способ по любому из G1-G23 или G36-G38, где введение обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 16 часов после введения ($C_{16ч}$) меньше чем 375 нг/мл, или меньше чем 300 нг/мл, или меньше 250 нг/мл, или меньше чем 230 нг/мл, или меньше чем 200 нг/мл, или меньше чем 100 нг/мл, или в диапазоне от около 60 нг/мл до около 375 нг/мл, или от около 64 нг/мл до около 300 нг/мл, или от около 76 нг/мл до около 250 нг/мл, или от около 80 нг/мл до около 300 нг/мл.

[0591]

G40. Способ по любому из G1-G23 или G36-G39, где введение обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме после введения дозы, которая в течение периода времени от 2 до 8 часов после введения дозы остается, по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 280 нг/мл, или по меньшей мере 300 нг/мл, или по меньшей мере 1000 нг/мл, или по меньшей мере 1500 нг/мл, или в диапазоне от около 150 нг/мл до около 4125 нг/мл, или от около 160 нг/мл до около 3960 нг/мл, или от около 180 нг/мл до около 3630 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 3300 нг/мл.

[0592]

G41. Способ по любому из G1-G23 или G36-G40, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме у субъекта через 1 час после введения дозы ($AUC_{0-1ч}$) по меньшей мере 60 нг·ч/мл, или по меньшей мере 80 нг·ч/мл, или по меньшей мере 200 нг·ч/мл, или по меньшей мере 300 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 60 нг·ч/мл до около 750 нг·ч/мл, или от около 64 нг·ч/мл до около 720 нг·ч/мл, или от

около 72 нг·ч/мл до около 660 нг·ч/мл, или от около 80 нг·ч/мл до около 600 нг·ч/мл.

[0593]

G42. Способ по любому из G1-G23 или G36-G41, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме за период времени 0-8 часов после введения дозы ($AUC_{0-8ч}$) по меньшей мере 2250 нг·ч/мл, или по меньшей мере 3000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 5000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 6000 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2250 нг·ч/мл до около 13750 нг·ч/мл, или от около 2400 нг·ч/мл до около 13200 нг·ч/мл, или от около 72700 нг·ч/мл до около 12100 нг·ч/мл, или от около 3000 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл.

[0594]

G43. Способ по любому из G1-G23 или G36-G42, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме за период времени 2-8 часов после введения дозы ($AUC_{2-8ч}$) по меньшей мере 1875 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2500 нг·ч/мл, или по меньшей мере 3000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 4000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 5000 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 1875 нг·ч/мл до около 11250 нг·ч/мл, или от около 2000 нг·ч/мл до около 10800 нг·ч/мл, или от около 2250 нг·ч/мл до около 9900 нг·ч/мл, или от около 2375 нг·ч/мл до около 9450 нг·ч/мл, или от около 2500 нг·ч/мл до около 9000 нг·ч/мл.

[0595]

G44. Способ по любому из G1-G23 или G36-G43, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме в течение 24-часового периода после введения ($AUC_{0-24ч}$) по меньшей мере 10950 нг·ч/мл, или по меньшей мере 11680 нг·ч/мл, или по меньшей мере 14600 нг·ч/мл, или по меньшей мере 16000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 19000 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 10950 нг·ч/мл до около 30000 нг·ч/мл, или от около 11680 нг·ч/мл до около 28800 нг·ч/мл, или от около 13140 нг·ч/мл до около 26400 нг·ч/мл, или от около 13870 нг·ч/мл до около 25200 нг·ч/мл, или от около 14600 нг·ч/мл до около 24000 нг·ч/мл.

[0596]

G45. Способ по любому из G1-G23 или G36-G44, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме в период после введения ($AUC_{0-\infty}$) по меньшей мере 10950 нг·ч/мл, или по меньшей мере 11680 нг·ч/мл, или по меньшей мере 14600 нг·ч/мл, или по меньшей мере 16000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 19000 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 10950 нг·ч/мл до около 30000 нг·ч/мл, или от около 11680 нг·ч/мл до около 28800 нг·ч/мл, или от около 13140 нг·ч/мл до около 26400 нг·ч/мл, или от около 13870 нг·ч/мл до около 25200 нг·ч/мл, или от около 14600 нг·ч/мл до около 25000 нг·ч/мл.

[0597]

G46. Способ по любому из G1-G19, G21-G23, или G36-G45, где введение включает введение дозы CTN 328,8 мг CTN в день.

[0598]

G47. Способ по любому из G1-G47, где введение обеспечивает взрослому субъекту соотношение концентрации центанафадина в плазме через 16 часов после введения и концентрации центанафадина в плазме через 12 часов после введения ($C_{16ч}/C_{12ч}$) меньше чем 1, или 0,75 или меньше, или 0,5 или меньше, или 0,3 или меньше, или в диапазоне от около 0,66 до около 0,25, или от около 0,5 до около 0,1.

[0599]

G48. Способ по любому из G1-G47, где введение обеспечивает взрослому субъекту время до достижения максимальной концентрации центанафадина в плазме ($t_{\text{макс}}$) в диапазоне от около 1,5 часов до около 11 часов, или от около 2,25 часов до около 10 часов, или от около 2,7 часов до около 8,8 часов, или от около 3 часов до около 8 часов, или от около 4 часов до около 6 часов.

[0600]

Аспект Н

N1. Способ получения фармацевтического состава, содержащего центанафадин (CTN) или его фармацевтически приемлемую соль, где способ включает компаундирование CTN или его фармацевтически приемлемой соли со связующим с получением частиц, содержащих CTN его фармацевтически приемлемую соль, имеющих определенный

диапазон размеров частиц, и нанесение покрытия по меньшей мере на часть частиц.

[0601]

H2. Способ по H1, где компаундирование включает экструзию; необязательно, где компаундирование дополнительно включает сферонизацию после экструзии.

[0602]

H3. Способ по любому из H1-H2, где средний размер частиц находится в диапазоне от около 0,2 мм до около 2 мм, 0,4 мм до около 1,5 мм, или от около 0,5 мм до около 1 мм, или от около 0,5 мм до 0,85 мм.

[0603]

Аспект I

I1. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предшествующих аспектов от А до F, где состав обеспечивает взрослому субъекту максимальную концентрацию CTN в плазме в интервале доз ($C_{\text{макс}}$) по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 300 нг/мл, или по меньшей мере 340 нг/мл, или в диапазоне от около 250 нг/мл до около 1500 нг/мл, или от около 310 нг/мл до около 1300 нг/мл, или от около 325 до около 1250 нг/мл, или от около 340 нг/мл до около 1190 нг/мл.

[0604]

I2. Фармацевтический состав по I1, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию CTN в плазме через 1 час после введения дозы ($C_{1ч}$) по меньшей мере 150 нг/мл, или по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 280 нг/мл, или в диапазоне от около 180 нг/мл до около 610 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 590 нг/мл, или от около 220 нг/мл до около 540 нг/мл, или от около 245 нг/мл до около 490 нг/мл.

[0605]

I3. Фармацевтический состав по любому из I1-I2, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию CTN в плазме через 12 часов после введения ($C_{12ч}$) по меньшей мере 95 нг/мл, или по меньшей мере 160 нг/мл, или по меньшей мере 230 нг/мл, или по

меньшей мере 360 нг/мл, или в диапазоне от около 95 нг/мл до около 450 нг/мл, или от около 100 нг/мл до около 435 нг/мл, или от около 110 нг/мл до около 400 нг/мл, или от около 30 нг/мл до около 360 нг/мл.

[0606]

I4. Фармацевтический состав по любому из I1-I3, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию CTN в плазме через 16 часов после введения ($C_{16ч}$) меньше чем 300 нг/мл, или меньше 250 нг/мл, или меньше чем 230 нг/мл, или меньше чем 200 нг/мл, или меньше чем 100 нг/мл, или в диапазоне от около 95 нг/мл до около 450 нг/мл, или от около 100 нг/мл до около 300 нг/мл, или от около 110 нг/мл до около 250 нг/мл, или от около 30 нг/мл до около 250 нг/мл.

[0607]

I5. Фармацевтический состав по любому из I1-I4, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию CTN в плазме после введения дозы, которая остается по меньшей мере 75 нг/мл, или по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 280 нг/мл, или в диапазоне от около 75 нг/мл до около 1500 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 1440 нг/мл, или от около 230 нг/мл до около 1320 нг/мл, или от около 250 нг/мл до около 1260 нг/мл в течение периода времени от 2 до 8 часов после введения дозы.

[0608]

I6. Фармацевтический состав по любому из I1-I5, где состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие CTN в плазме у субъекта через 1 час после введения дозы ($AUC_{0-1ч}$) по меньшей мере 30 нг·ч/мл, или по меньшей мере 40 нг·ч/мл, или по меньшей мере 100 нг·ч/мл, или по меньшей мере 200 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 30 нг·ч/мл до около 500 нг·ч/мл, или от около 32 нг·ч/мл до около 480 нг·ч/мл, или от около 36 нг·ч/мл до около 440 нг·ч/мл, или от около 40 нг·ч/мл до около 400 нг·ч/мл.

[0609]

I7. Фармацевтический состав по любому из I1-I6, где состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие плазмы CTN за период времени 0-8 часов после введения дозы ($AUC_{0-8ч}$) по

меньшей мере 1275 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1530 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1700 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2500 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 1275 нг·ч/мл до около 6250 нг·ч/мл, или от около 1275 нг·ч/мл до около 6250 нг·ч/мл, или от около 1360 нг·ч/мл до около 6000 нг·ч/мл, или от около 1530 нг·ч/мл до около 5500 нг·ч/мл, или от около 1700 нг·ч/мл до около 5000 нг·ч/мл.

[0610]

I8. Фармацевтический состав по любому из I1-I7, где состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие плазмы за период времени 2-8 часов после введения дозы ($AUC_{2-8ч}$) по меньшей мере 1050 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1120 нг·ч/мл, или по меньшей мере 1330 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2500 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 1050 нг·ч/мл до около 5250 нг·ч/мл, или от около 1120 нг·ч/мл до около 5040 нг·ч/мл, или от около 1260 нг·ч/мл до около 4620 нг·ч/мл, или от около 1330 нг·ч/мл до около 4410 нг·ч/мл, или от около 1400 нг·ч/мл до около 4200 нг·ч/мл.

[0611]

I9. Фармацевтический состав по любому из I1-I8, где состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие плазмы CTN в течение 24-часового периода после введения ($AUC_{0-24ч}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2880 нг·ч/мл, или по меньшей мере 3200 нг·ч/мл, или по меньшей мере 5000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 7100 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2400 нг·ч/мл до около 12500 нг·ч/мл, или от около 2560 нг·ч/мл до около 12000 нг·ч/мл, или от около 2880 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл, или от около 3040 нг·ч/мл до около 10500 нг·ч/мл, или от около 3200 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 7000 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл.

[0612]

I10. Фармацевтический состав по любому из I1-I9, где состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие плазмы CTN в течение 24-часового периода после введения ($AUC_{0-48ч}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл, или 2880 нг·ч/мл, или 3200 нг·ч/мл, 5000 нг·ч/мл, или 7100 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2400

нг·ч/мл до около 12500 нг·ч/мл, или от около 2560 нг·ч/мл до около 12000 нг·ч/мл, или от около 2880 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл, или от около 3040 нг·ч/мл до около 10500 нг·ч/мл, или от около 3200 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 7000 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл.

[0613]

I11. Фармацевтический состав по любому из I1-I10, где состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие плазмы CTN в течение 24-часового периода после введения ($AUC_{0-\text{инф}}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл, или 2880 нг·ч/мл, или 3200 нг·ч/мл, 5000 нг·ч/мл, или 7100 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2400 нг·ч/мл до около 12500 нг·ч/мл, или от около 2560 нг·ч/мл до около 12000 нг·ч/мл, или от около 2880 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл, или от около 3040 нг·ч/мл до около 10500 нг·ч/мл, или от около 3200 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл, или от около 7000 нг·ч/мл до около 10000 нг·ч/мл.

[0614]

I12. Фармацевтический состав по любому из I1-I11, где состав содержит CTN или его фармацевтически приемлемую соль в количестве в диапазоне от около 145 мг до около 185 мг CTN или 164,4 мг.

[0615]

I13. Фармацевтический состав в соответствии с любым из предшествующих аспектов от А до F, где состав обеспечивает взрослому субъекту максимальную концентрацию CTN в плазме в интервале доз ($C_{\text{макс}}$) по меньшей мере около 525 нг/мл, или по меньшей мере около 560 нг/мл, или по меньшей мере около 700 нг/мл, или по меньшей мере около 1000 нг/мл, или по меньшей мере около 1600 нг/мл, или в диапазоне от около 525 нг/мл до около 4000 нг/мл, или от около 560 нг/мл до около 3840 нг/мл, или от около 630 нг/мл до около 3520 нг/мл, или от около 6650 нг/мл до около 700 нг/мл, или около 3200 нг/мл.

[0616]

I14. Фармацевтический состав of I13, где состав обеспечивает взрослому субъекту субъект с концентрацией CTN в плазме через 1 час после введения дозы ($C_{1ч}$) по меньшей мере 225

нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 285 нг/мл, или по меньшей мере 300 нг/мл, или в диапазоне от около 225 нг/мл до около 1375 нг/мл, или от около 240 нг/мл до около 1320 нг/мл, или от около 285 нг/мл до около 1155 нг/мл, или от около 300 нг/мл до около 1100 нг/мл.

[0617]

I15. Фармацевтический состав по любому из I13-I14, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию СТН в плазме через 12 часов после введения ($C_{12ч}$) по меньшей мере 190 нг/мл, или по меньшей мере 225 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 400 нг/мл, или в диапазоне от около 190 нг/мл до около 1250 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 1200 нг/мл, или от около 225 нг/мл до около 1100 нг/мл, или от около 250 нг/мл до около 1000 нг/мл.

[0618]

I16. Фармацевтический состав по любому из I13-I15, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию СТН в плазме через 16 часов после введения ($C_{16ч}$) меньше чем 375 нг/мл, или меньше чем 300 нг/мл, или меньше 250 нг/мл, или меньше чем 230 нг/мл, или меньше чем 200 нг/мл, или меньше чем 100 нг/мл, или в диапазоне от около 60 нг/мл до около 375 нг/мл, или от около 64 нг/мл до около 300 нг/мл, или от около 76 нг/мл до около 250 нг/мл, или от около 80 нг/мл до около 300 нг/мл.

[0619]

I17. Фармацевтический состав по любому из I13-I16, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию СТН в плазме после введения дозы, которая после введения дозы в течение периода времени от 2 до 8 часов остается по меньшей мере 200 нг/мл, или по меньшей мере 250 нг/мл, или по меньшей мере 280 нг/мл, или по меньшей мере 300 нг/мл, или по меньшей мере 1000 нг/мл, или по меньшей мере 1500 нг/мл, или в диапазоне от около 150 нг/мл до около 4125 нг/мл, или от около 160 нг/мл до около 3960 нг/мл, или от около 180 нг/мл до около 3630 нг/мл, или от около 200 нг/мл до около 3300 нг/мл.

[0620]

I18. Фармацевтический состав по любому из I13-I17, где

состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие CTN в плазме у субъекта через 1 час после введения дозы ($AUC_{0-1ч}$) по меньшей мере 60 нг·ч/мл, или по меньшей мере 80 нг·ч/мл, или по меньшей мере 200 нг·ч/мл, или по меньшей мере 300 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 60 нг·ч/мл до около 750 нг·ч/мл, или от около 64 нг·ч/мл до около 720 нг·ч/мл, или от около 72 нг·ч/мл до около 660 нг·ч/мл, или от около 80 нг·ч/мл до около 600 нг·ч/мл.

[0621]

I19. Фармацевтический состав по любому из I13-I18, где состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие плазмы CTN за период времени 0-8 часов после введения дозы ($AUC_{0-8ч}$) по меньшей мере 2250 нг·ч/мл, или по меньшей мере 3000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 5000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 6000 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 2250 нг·ч/мл до около 13750 нг·ч/мл, или от около 2400 нг·ч/мл до около 13200 нг·ч/мл, или от около 72700 нг·ч/мл до около 12100 нг·ч/мл, или от около 3000 нг·ч/мл до около 11000 нг·ч/мл.

[0622]

I20. Фармацевтический состав по любому из I13-I19, где состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие плазмы за период времени 2-8 часов после введения дозы ($AUC_{2-8ч}$) по меньшей мере 1875 нг·ч/мл, или по меньшей мере 2500 нг·ч/мл, или по меньшей мере 3000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 4000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 5000 нг·ч/мл, или в диапазоне от около 1875 нг·ч/мл до около 11250 нг·ч/мл, или от около 2000 нг·ч/мл до около 10800 нг·ч/мл, или от около 2250 нг·ч/мл до около 9900 нг·ч/мл, или от около 2375 нг·ч/мл до около 9450 нг·ч/мл, или от около 2500 нг·ч/мл до около 9000 нг·ч/мл.

[0623]

I21. Фармацевтический состав по любому из I13-I20, где состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие плазмы CTN в течение 24-часового периода после введения ($AUC_{0-24ч}$) по меньшей мере 10950 нг·ч/мл, или по меньшей мере 11680 нг·ч/мл, или по меньшей мере 14600 нг·ч/мл, или по меньшей мере 16000 нг·ч/мл, или по меньшей мере 19000 нг·ч/мл, или в

диапазоне от около 10950 нг·ч/мл до около 30000 нг·ч/мл, или от около 11680 нг·ч/мл до около 28800 нг·ч/мл, или от около 13140 нг·ч/мл до около 26400 нг·ч/мл, или от около 13870 нг·ч/мл до около 25200 нг·ч/мл, или от около 14600 нг·ч/мл до около 24000 нг·ч/мл.

[0624]

I22. Фармацевтический состав по любому из I1-I21, где состав содержит CTN или его фармацевтически приемлемую соль в количестве в диапазоне от около 290 мг до около 370 мг CTN или 328,8 мг.

[0625]

I23. Фармацевтический состав по любому из I1-I22, где состав обеспечивает взрослому субъекту соотношение концентрации в плазме через 16 часов после введения к концентрации в плазме через 12 часов после введения ($C_{16ч}/C_{12ч}$) меньше чем 1, или 0,75 или меньше или 0,5 или меньше или 0,3 или меньше, или в диапазоне от около 0,66 до около 0,25, или от около 0,5 до около 0,1.

[0626]

I24. Фармацевтический состав по любому из I1-I23, где состав обеспечивает взрослому субъекту время до достижения максимальной концентрации CTN в плазме (t_{max}) в диапазоне от около 1,5 часов до около 11 часов, или от около 2,25 часов до около 10 часов, или от около 2,7 часов до около 8,8 часов, или от около 3 часов до около 8 часов, или от около 4 часов до около 6 часов.

Примеры

[0627]

Следующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

[0628]

В приведенных ниже примерах CTN был приготовлен и вводился в виде соли центанафадин·HCl.

[0629]

Пример 1

Различные гранулы с замедленным высвобождением и

дозированные формы в виде гранул, помещенных в капсулы, были изготовлены, как описано в таблицах ниже. Состав гранул центанафадина с сердцевинкой с немедленным высвобождением, 50 номинального мас. % CTN·HCl, используемых в этих составах, представлен в таблице 1. Гранулы с сердцевинкой получали путем взвешивания и смешивания CTN·HCl, микрокристаллической целлюлозы и маннитола в грануляторе с высоким усилием сдвига и гранулирования смешанной смеси с очищенной водой, экструдирования и сферонизации с образованием влажных шариков, сушки гранул с сердцевинкой и просеивания гранул для сохранения желаемого диапазона размеров.

[Таблица 1]

Состав гранул с сердцевинкой из CTN·HCl	
Компонент	Мас. %
Гидрохлорид центанафадина	49,75
Микрокристаллическая целлюлоза USP/NF, Ph. Eur, JP (Avicel™ PH-101, доступна от компании Dupont™)	39,8
Маннитол USP/NF, Ph. Eur, JP ((Pearlitol™ 50 C, доступен от компании Roquette)	9,95
Тальк, 194 Pharma M	0,50
Очищенная вода*	N/A
* Очищенная вода подается в процессе производства в зависимости от размера партии и удаляется в процессе производства. N/A: неприменимо	

[0630]

Пример 1A - Порообразователь 1 на основе этилцеллюлозы w/PVP

Гранулы с сердцевинкой, описанные в таблице 1 выше, покрывали смесью гипромеллозы для обеспечения более однородной поверхности субстрата для последующего покрытия с этилцеллюлозой, обеспечивающего высвобождение. Желаемое количество дисперсии/раствора покрытия напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса, и затем покрытые гранулы сушили до желаемого содержания влаги.

[0631]

Затем поверх защитного покрытия наносили покрытие из этилцеллюлозы, повидонового порообразователя и пластификатора, чтобы получить гранулы с замедленным высвобождением. Нанесение материала покрытия осуществляли с помощью процессора с псевдооживленным слоем. Требуемое количество дисперсии/раствора покрытия напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса. Покрытые гранулы затем сушили до желаемого содержания влаги и отверждали, затем смешивали с желаемым количеством талька. Композиция гранул и капсул по примеру 1А представлена в таблице 2.

[Таблица 2]

Композиция капсулы по примеру 1А		
	Компонент	Количество/капсула (мг)
	Гранулы с сердцевинкой	400
Защитное покрытие	Гипромеллоза	24,0
	Очищенная вода*	N/A
Функциональное покрытие	Этилцеллюлоза (покрытие Aquacoat™ ECD 30 D)	122
	Триэтилцитрат USP/NF, Ph. Eur, JP	30,5
	Повидон USP, Ph. Eur, JP ((полимер 1-винил-2-пирролидон Plasdane™ K-29/32 CAS 9003-39-8, доступный от компании Stobec)	8,5
	Очищенная вода*	N/A
Конечная дозированная форма (капсулы)		
	Гранулы с покрытием	585,0
	Тальк USP, Ph. Eur, BP, JP (Emprove™)	2,9
	Capsugel™ HG, CONI-SNAP 00	1 отдельная капсула

[0632]

Анализ с помощью ВЭЖХ подтвердил, что капсулы содержали 100% предполагаемого количества гидрохлорида центанафадина и что однородность содержимого соответствовала стандартам USP <905>.

[0633]

Высвобождение при растворении капсул по примеру 1 исследовали в соответствии с USP <711> с использованием аппарата II (лопастного) в 900 мл воды Super-Q™ (тип 1/сверхчистая вода, удельное сопротивление 18,2 МОм·см при температуре 25°C) при температуре 37°C+/-0,5°C при 50 об/мин. Результаты представлены в таблице 3

[0634]

[Таблица 3]

Образец	% растворения		
	2 часа	8 часов	14 часов
1	12	65	92
2	11	60	89
3	12	62	89
4	12	61	88
5	13	64	91
6	13	61	88
Средний	12	62	89

[0635]

Пример 1В - Порообразователь 2 на основе этилцеллюлозы w/PVP

Гранулы с сердцевинной, описанные в таблице 1 выше, покрывали защитным покрытием из смеси гипромеллозы для обеспечения более однородной поверхности субстрата для последующего покрытия с этилцеллюлозой, обеспечивающего высвобождение. Желаемое количество дисперсии/раствора покрытия напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса, и затем покрытые гранулы сушили до желаемого содержания влаги.

[0636]

Затем поверх защитного покрытия наносили покрытие из

этилцеллюлозы, повидонового порообразователя и пластификатора. Нанесение материала покрытия осуществляли с помощью процессора с псевдооживленным слоем. Требуемое количество дисперсии/раствора покрытия напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса. Покрытые гранулы затем сушили до желаемого содержания влаги и отверждали, затем смешивали с желаемым количеством талька. Композиция по примеру 1В гранул и капсул представлены в таблице 4.

[Таблица 4]

Композиция капсулы по примеру 1В		
	Компонент	Количество/капсула (мг)
	Гранулы с сердцевинкой	400
Защитное покрытие	Гипромеллоза	24,0
	Очищенная вода*	N/A
Функциональное покрытие	Этилцеллюлоза (Aquacoat™ ECD 30 D)	93,2
	Триэтилцитрат USP/NF, Ph. Eur, JP	23,3
	Повидон USP, Ph. Eur, JP (Plasdone™ K-29/32)	6,5
	Очищенная вода*	N/A
Конечная дозированная форма (капсулы)		
	Гранулы с покрытием	547
	Тальк USP, Ph. Eur, BP, JP (Emprove™)	2,7
	Capsugel™ HG, CONI-SNAP 00	1 отдельная капсула

[0637]

Анализ с помощью ВЭЖХ подтвердил, что капсулы содержали 103% предполагаемого количества гидрохлорида центанафадина и что однородность содержимого соответствовала стандартам USP <905>.

[0638]

Высвобождение при растворении капсул по примеру 1В исследовали в соответствии с USP <711> с использованием аппарата

II (лопастного) в 900 мл воды Super-QTM (тип 1/сверхчистая вода, удельное сопротивление 18,2 МОм·см при 25°C) при температуре 37°C+/-0,5°C при 50 об/мин. Результаты представлены в таблице 5.

[Таблица 5]

Образец	% растворения		
	2 часа	8 часов	14 часов
1	21	74	97
2	21	75	99
3	22	75	97
4	25	80	101
5	22	75	98
6	23	78	100
Средний	22	76	99

В то время как составы по примеру 1A и примеру 1B обеспечивали пролонгированные профили высвобождения (на примере растворения *in vitro*), было обнаружено, что профили высвобождения изменялись после воздействия высоких температур, превышающих комнатную температуру, демонстрируя изменение характеристик высвобождения при растворении. Например, после воздействия температуры 60°C в течение одной недели профиль высвобождения при растворении сместился вверх, высвобождая относительно более активное вещество в каждый момент времени по сравнению с продуктом, который не подвергался воздействию высоких температур.

[0639]

Пример 1C и пример 1D - Порообразователь на основе этилцеллюлозы w/Kollicoat™

Композиции гранул и капсул по примеру 1C и примеру 1D представлены в таблице 6.

[Таблица 6]

<u>Состав гранул с сердцевинной</u>	Пример 1C	Пример 1D
Ингредиенты	Единица измерения (мг)	Единица измерения (мг)
CTN·HCl (API)	200	200

Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel™ PH-101)	160	160
Маннитол (Pearlitol 50C)	40	40
<u>Покрытые гранулы</u>	19% прибавки массы	25% прибавки массы
Ингредиенты покрытия	Единица измерения (мг)	Единица измерения (мг)
Этилцеллюлоза (Aquacoat™ ECD 30) (в твердом виде)	57,58	74,63
Триэтилцитрат	14,39	18,66
Графт-сополимер поливиниловый спирт/полиэтиленгликоль (Kollicoat™ IR)	4,03	6,72
Тальк	2,39	2,51
Капсула НРМС, размер 00	1 Ea	1 Ea

[0640]

Гранулы с сердцевинной были получены, как описано в связи с таблицей 1 выше.

[0641]

Покрытия из этилцеллюлозы, графт-сополимера поливиниловый спирт/полиэтиленгликоль (порообразователь) и пластификатора наносили на гранулы с сердцевинной в количествах, показанных в таблице 6. Нанесение материала покрытия осуществляли с помощью процессора с псевдооживленным слоем. Требуемое количество дисперсии/раствора покрытия напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса. Покрытые гранулы затем сушили до желаемого содержания влаги и отверждали, затем смешивали с желаемым количеством талька, описанные в таблице 6.

[0642]

Анализ с помощью ВЭЖХ подтвердил, что капсулы по примеру 1C содержали 100% предполагаемого количества гидрохлорида центанафадина, а капсулы по примеру 1D содержали 99,8%

предполагаемого количества гидрохлорида центанафадина

[0643]

Высвобождение при растворении капсул по примеру 1C и примеру 1D исследовали в соответствии с USP <711> с использованием аппарата II (лопастного) в 900 мл воды Super-Q™ (тип 1/сверхчистая вода, удельное сопротивление 18,2 МОм·см при 25°C) при температуре 37°C+/-0,5°C при 50 об/мин, и результаты представлены в таблице 7 и таблице 8, соответственно.

[Таблица 7]

Образец	% растворения				
	2 часа	4 часа	8 часов	14 часов	24 часа
1	18	37	63	87	99
2	17	35	61	86	97
3	18	36	63	88	98
4	18	36	62	87	97
5	17	35	61	86	97
6	19	37	63	87	97
Средний %	18	36	62	87	98
% RSD	4,2	2,6	1,6	0,9	0,9

[Таблица 8]

Образец	% растворения				
	2 часа	4 часа	8 часов	14 часов	24 часа
1	20	42	74	96	98
2	20	41	74	96	98
3	20	41	73	95	98
4	19	41	73	96	99
5	19	40	72	95	98
6	20	42	74	96	99
Средний %	20	41	73	96	98
% RSD	2,6	1,8	1,1	0,5	0,5

[0644]

Пример 2 - Абсорбция *in vivo* составов по примеру 1A и примеру 1B

Все дозы вводили после 10-часового ночного голодания. Двенадцать здоровых взрослых субъектов съедали легкий перекус в

течение 15-минутного периода через 2,5 и 7,5 часов после введения дозы. Результаты абсорбции *in vivo* (концентрации центанафадина в плазме с течением времени) составов по примеру 1A и примеру 1B показаны на фигуре 1, где вводились однократная доза состава по примеру 1A (200 мг CTN·HCl), показанная квадратными значками, и разовая доза состава по примеру 1B (200 мг CTN·HCl), показанная кружками.

[0645]

Как показано на фигуре 1, профили абсорбции *in vivo* для составов как по примеру 1A, так и по примеру 1B, показали бимодальные профили.

[0646]

Пример 3 - Абсорбция *in vivo* составов по примеру 1C и по примеру 1D

Все дозы вводили после 10-часового ночного голодания. В каждой группе исследования участвовало 24 здоровых взрослых субъекта. В одном варианте субъекты потребляли легкие перекусы в течение 15-минутного периода через 2,5 и 7,5 часов после введения дозы. В другом варианте субъекты потребляли обед около через 4 часа после приема дозы. Результаты абсорбции *in vivo* (концентрация центанафадина в плазме с течением времени) однократной дозы состава примера (200 мг CTN·HCl) и однократной дозы состава примера (200 мг CTN·HCl) при различных условиях показаны на фигуре 2, где квадратики соответствуют составу по примеру 1C, вводимому с перекусом, ромбики соответствуют составу по примеру 1C, вводимому с обедом, треугольники соответствуют составу по примеру 1D, вводимому с перекусом, и кружочки соответствуют составу по примеру 1D, вводимому с обедом.

[0647]

Пример 4 - Абсорбция *in vivo* гранул с немедленным высвобождением вместе с составом по примеру 1D

Разовые дозы комбинации состава по примеру 1D (200 мг CTN·HCl) с гранулами с немедленным высвобождением (IR) (экструдированные сферонизированные гранулы, содержащие микрокристаллическую целлюлозу, маннитол, тальк и 20 мг CTN·HCl) с общим количеством 220 мг CTN·HCl вводили четыремя различными

способами по отношению к пище. Все дозы вводили после 10-часового ночного голодания, а субъекты ели обед примерно через 4 часа после приема дозы, без перекусов. В каждой группе исследования участвовало двадцать здоровых взрослых субъектов. В один период доза вводилась в виде целых капсул натошак, без еды. В другой период доза вводилась в виде целых капсул сразу после приема пищи с высоким содержанием жира (НФМ). В другой период доза вводилась в виде целых капсул за 10 минут до легкого завтрака. В другой период доза вводилась в виде гранул, посыпанных на столовую ложку яблочного пюре. Профили поглощения *in vivo* (концентрации центанафадина в плазме в зависимости от времени) показаны на фигуре 3, где: кружочки соответствуют приему натошак; квадратики соответствуют НФМ; ромбики соответствуют 10 минутам до легкого завтрака; и треугольники соответствуют введению в виде посыпки на яблочное пюре.

[0648]

Также было проведено исследование на педиатрических субъектах, где разовые дозы комбинации состава типа по примеру 1D (50 мг CTN·HCl) с гранулами с немедленным высвобождением (IR) (экструдированные сферонизированные гранулы, содержащие микрокристаллическую целлюлозу, маннитол, тальк и 5 мг CTN·HCl), с общим количеством 55 мг CTN·HCl, вводили либо в виде целых капсул (n=6), либо в виде гранул, посыпанных на яблочное пюре (n=6), здоровым детям. Все дозы вводили после 10-часового ночного голодания, и субъекты ели обед около через 4 часа после приема дозы, без перекусов. Профили абсорбции *in vivo* (концентрации центанафадина в плазме с течением времени) показаны на фигуре 4 в сравнении со смоделированными ФК-ответами для дозы 110 мг CTN·HCl (на основе уменьшения вдвое данных, показанных на фигуре 3, для имитации ФК-ответов для разовых доз 110 мг CTN·HCl, в виде целых капсул или в виде гранул, посыпанных на яблочное пюре, здоровым взрослым субъектам).

[0649]

Пример 5 - Абсорбция *in vivo* комбинаций двух и трех гранул и профили высвобождения при растворении

Пример 5-1 Гранулы с немедленным высвобождением (IR) 10%DL,

50%DL

Композиция гранул центанафадина с немедленным высвобождением (10% лекарственной нагрузки и 50% лекарственной нагрузки) представлена в таблице 9.н Гранулы центанафадина с немедленным высвобождением получали путем взвешивания и сухого смешивания CTN·HCl, микрокристаллической целлюлозы и маннитола в грануляторе с высоким усилием сдвига и гранулирования смешанной смеси с очищенной водой, экструзии и сферонизации с образованием влажных гранул, сушки гранул с сердцевинной в псевдоожиженном слое, и просеивания гранул для сохранения желаемого диапазона размеров.

[Таблица 9]

Композиция гранул центанафадина с немедленным высвобождением 10 мас.% и 50 мас.%			
Компонент	Сводный стандарт	Количество (мас.% от общей массы гранул)	
		10% DL	10% DL
Гидрохлорид центанафадина	Внутренний	10,0	50,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel™ PH-301, доступна от компании Dupont™)	USP/NF, EP, JP	40,0	–
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel™ PH-101)	USP/NF, EP, JP	–	40,0
Маннитол (Pearlitol™ 50 C)	USP/NF, EP, JP	50,0	10,0
Очищенная вода*	USP	N/A	N/A
* Очищенная вода подается в процессе производства в зависимости от размера партии и удаляется в процессе производства. N/A: неприменимо			

[0650]

Пример 5-2 – Гранулы с сердцевинной для гранул с замедленным

высвобождением (SR) и гранулы с отсроченным высвобождением (DR)

Композиция гранул с сердцевинной центанафадина (80 мас.% лекарственной нагрузки) представлена в таблице 10. Гранулы с сердцевинной центанафадина получали путем взвешивания и сухого смешивания CTN·HCl и микрокристаллической целлюлозы в грануляторе с высоким усилием сдвига и гранулирования смешанной смеси с очищенной водой, экструзии и сферонизации для формирования влажных гранул, сушки гранул с сердцевинной в псевдоожиженном слое и просеивания гранул для сохранения желаемого диапазона размеров.

[Таблица 10]

Композиция гранул центанафадина с сердечником, 80 мас.%		
Компонент	Сводный стандарт	Количество (мас.% от общей массы гранул)
Гидрохлорид центанафадина	Внутренний	80,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel™ PH-301)	USP/NF, EP, JP	20,0
Очищенная вода*	USP	N/A
* Очищенная вода подается в процессе производства в зависимости от размера партии и удаляется в процессе производства. N/A: неприменимо		

[0651]

Пример 5-3 - Гранулы с защитным покрытием для гранул с замедленным высвобождением (SR) и гранулы с отсроченным высвобождением (DR)

Композиция гранул с защитным покрытием центанафадина (80 мас.% лекарственной нагрузки) представлена в таблице 11. Гранулы с сердцевинной центанафадина, 80 мас.% активности, получали как описано в примере 5-2. Для защитного покрытия желаемое количество раствора гипромеллозы в воде напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе

параметров процесса, и затем покрытые гранулы сушили до желаемого содержания влаги.

[Таблица 11]

Композиция гранул центанафадина с защитным покрытием, 80 мас.% активного вещества		
Компонент	Сводный стандарт	Количество % мас./мас.
Гранулы центанафадина с сердечником, 80 мас.% активного вещества	Внутренний	97,1
Гипромеллоза (Methocel™ E-5)	USP/NF, EP, JP	2,9
Очищенная вода*	USP	N/A
N/A: неприменимо		

[0652]

Пример 5-4 - Гранулы с замедленным высвобождением (SR)

Композиция гранул центанафадина с замедленным высвобождением (10% прибавки массы, 15% прибавки массы и 40 % прибавки массы) представлена в таблице 12. Гранулы с защитным покрытием по примеру 5-3 покрывали дисперсией, содержащей этилакрилат и сополимер метилметакрилат, гипромеллозу, тальк и полисорбат 80 с использованием процессора с псевдооживленным слоем. Требуемое количество дисперсии/раствора покрытия напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса. Покрытые гранулы затем сушили до желаемого содержания влаги и отверждали. Дополнительно 1 мас.% талька смешивали всухую с гранулами с покрытием в расчете на массу гранул с покрытием.

[Таблица 12]

Композиция гранул, покрытых SR				
Компонент	Сводный стандарт	Количество, % мас./мас.		
		10% WG	15% WG	40% WG
Гранулы центанафадина с	Внутренний	81,6	74,8	52,6

защитным покрытием, 80 мас. % активного вещества				
Дисперсия сополимера этилакрилата и метилметакрилата (Eudragit™ NM 30D)	NF, EP	8,2	11,2	21,1
Гипромеллоза (Methocel™ E-5)	USP/NF, EP	1,2	1,7	3,2
Тальк, 194 Pharma M	USP, EP, JP	8,2	11,2	21,1
Полисорбат 80 (Tween 80HP-LQ-MH)	NF, EP, JP	0,8	1,1	2,1
Очищенная вода*	USP	N/A	N/A	N/A
* Очищенная вода подается в процессе производства в зависимости от размера партии и удаляется в процессе производства N/A: неприменим				

[0653]

Растворение капсул по 100 мг, содержащих гранулы с замедленным высвобождением из таблицы 12 исследовали в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл деионизированной воды при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин. Профили высвобождения при растворении показаны на фигуре 5.

[0654]

Разовые дозы составов SR из таблицы 12 вводили в неповрежденных капсулах здоровым взрослым субъектам. Субъектам давали легкий перекус, а затем они воздерживались от любой пищи и напитков (кроме воды) в течение как минимум 8 часов в день, предшествующий дозировке, до около 4 часов после приема, когда был предоставлен обед. Ужин был предоставлен примерно через 10 часов после введения дозы, а вечерний перекус – примерно через 14 часов после приема.

[0655]

Профили абсорбции *in vivo* (концентрации центанафадина в

плазме с течением времени) для 100 мг гранул с замедленным высвобождением из таблицы 12 с количеством покрытия 10% прироста массы (n=8), 15% прироста массы (n=7) и 40% прироста массы (n=7) показаны на фигуре 6. Расчет биоаналитического анализа, приведенный на фигуре 6, не учитывал фактор соли; как следствие, результаты на фигуре завышают концентрации центанафадина в плазме на около 15%.

[0656]

Пример 5-5 – Гранулы с отсроченным высвобождением (DR)

Композиция гранул центанафадина с отсроченным высвобождением (10% прибавки массы, 15% прибавки массы, 20% прибавки массы, 30% прибавки массы и 40% прибавки массы) представлена в таблице 13. Гранулы с защитным покрытием по примеру 5-3 покрывали дисперсией, содержащей поли(метил акрилат-ко-метилметакрилат-ко-метакриловая кислота) и PlasACRYL™ T20 с использованием процессора с псевдооживленным слоем. Требуемое количество дисперсии/раствора покрытия напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса. Покрытые гранулы затем сушили до желаемого содержания влаги и отверждали. Дополнительно 1 мас.% талька и 1 мас.% коллоидного диоксида кремния смешивали всухую с гранулами с покрытием в расчете на массу гранул с покрытием.

[Таблица 13]

Композиция гранул, покрытых DR						
Компонент	Сводный стандарт	Количество, % мас./мас.				
		10% WG	15% WG	20% WG	30% WG	40% WG
Гранулы центанафадина с защитным покрытием, 80 мас.% активного вещества	Внутренний	90,1	85,8	82,0	75,2	69,4
Поли(метилакрилат-ко-метилметакрилат-ко-метакриловая кислота) ((Eudragit™ FS 30 D,	Внутренний	9,0	12,9	16,4	22,6	27,8

водная дисперсия)						
PlasACRYL™ T20 ((эмульсия глицерилмоностеарата, триэтилцитрата, полисорбата 80 и воды с содержанием твердых веществ около 20%)	Внутренний	0,9	1,3	1,6	2,3	2,8
Очищенная вода*	USP			N/A		N/A
N/A: неприменим						

[0657]

Высвобождение при растворении исследовали для капсул, содержащих 100 мг активного вещества составов из таблицы 13 при различных уровнях покрытия (10, 15, 20, 30, и 40% прибавки массы) в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл 0,1N соляной кислоты при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин в течение 2 часов, затем аппарата I (корзина) в 1000 мл фосфатного буферного раствора с pH 7,4 при температуре 37°C+/-0,5°C) при 100 об/мин. Профили высвобождения при растворении показаны на фигуре 7. На фигуре 7 показано, что покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение лекарственного вещества, также имеет функцию замедленного высвобождения. Не желая связывать себя какой-либо конкретной теорией, возможно, что, поскольку полимер поли(метил акрилат-ко-метилметакрилат-ко-метакриловая кислота) является анионным, имеющим отрицательно заряженные карбоксилатные фрагменты (отношение карбоксилатных групп к сложноэфирным группам составляет приблизительно 1:10), и центанафадин является положительно заряженным вторичным амином, полимер может влиять на скорость высвобождения центанафадина из гранул из-за ионного взаимодействия.

[0658]

Разовые дозы составов DR из таблицы 13 вводили в неповрежденных капсулах здоровым взрослым субъектам. Субъектам давали легкий перекус, а затем они воздерживались от любой пищи

и напитков (кроме воды) в течение как минимум 8 часов в день, предшествующий дозировке, до примерно 4 часов после приема, когда был предоставлен обед. Ужин был предоставлен примерно через 10 часов после введения дозы, а вечерний перекус – примерно через 14 часов после приема.

[0659]

Профили абсорбции *in vivo* (концентрации центанафадина в плазме с течением времени) для 100 мг гранул с отсроченным высвобождением из таблицы 13 с количеством покрытия 10% прироста массы (n=6), 15% прироста массы (n=7), 20% прироста массы (n=8), 30% прироста массы (n=8), и 40% прироста массы (n=8) показаны на фигуре 8. Расчет биоаналитического анализа, приведенный на фигуре, не учитывал фактора соли; как следствие, результаты на фигуре завышают концентрации центанафадина в плазме на около 15%.

[0660]

Пример 5-6 – Комбинация гранул IR, гранул SR и гранул DR

Профили абсорбции *in vivo* (концентрации центанафадина в плазме с течением времени) для двух вариантов капсул, содержащих комбинации гранул IR, SR и DR, показаны на фигуре 9. Первая доза включала дозировку 10 мг CTN·HCl гранул IR (активный уровень 50%) согласно примеру 5-1, дозировку 100 мг гранул SR согласно примеру 5-4 (15% прибавки массы покрытия), и дозировку 100 мг гранул DR согласно примеру 5-5 (20% прибавки массы покрытия) при общей дозе 210 мг CTN·HCl. В оболочки капсул HPMS отдельно были инкапсулированы различные типы гранул. Второй тип дозы был подобен первому типу дозы, но с концентрацией центанафадина в гранулах DR 125 мг вместо 100 мг при общей дозе 235 мг CTN·HCl. Дозы по 210 мг вводили в неповрежденных капсулах 17 здоровым взрослым субъектам. Дозы по 235 мг вводили в неповрежденных капсулах 18 здоровым взрослым субъектам. Субъектам давали легкий перекус, а затем они воздерживались от любой пищи и напитков (кроме воды) в течение как минимум 8 часов в день, предшествующий дозировке, до примерно 4 часов после приема, когда был предоставлен обед. Ужин был предоставлен примерно через 10 часов после введения дозы, а вечерний перекус –

примерно через 14 часов после приема. Результаты показаны на фигуре 9.

[0661]

Первый тип дозы (210 мг CTN·HCl) вводили здоровым взрослым субъектам (n=18) посыпанной на яблочное пюре в тех же условиях, что и описанные выше для целых капсул. На фигуре 10 показано сравнение результирующих профилей абсорбции *in vivo* (концентрация центанафадина в плазме с течением времени) для первой комбинированной капсулы, как показано на фигуре 9, вводимой в виде целых капсул, и того же состава, вводимого в столовой ложке яблочного пюре.

[0662]

Расчет биоаналитического анализа, приведенный на фигурах, не учитывал фактора соли; как следствие, результаты на фигурах превышают концентрации центанафадина в плазме на около 15%.

[0663]

Пример 6

На фигуре 11 показан профиль высвобождения при растворении состава, содержащего смесь гранул IR (10 мг CTN·HCl согласно примеру 5-1), гранул с замедленным высвобождением с 15% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-4) и гранул с отсроченным высвобождением с 20% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-5) по сравнению с составом, содержащим только гранулы с замедленным высвобождением с 15% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-4), и составом, содержащим только гранулы с отсроченным высвобождением с 20% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-5). Составы исследовали на их профили высвобождения при растворении в среде кислота+вода в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1N раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл незабуференной деионизированной воды в течение остального времени.

[0664]

На фигуре 12 показан профиль высвобождения при растворении капсулы, содержащей смесь гранул IR (10 мг CTN·HCl согласно

примеру 5-1), гранул с замедленным высвобождением с 15% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-4) и гранул с отсроченным высвобождением с 20% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-5) по сравнению с капсулой, содержащей только гранулы с замедленным высвобождением с 15% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-4), и капсулой, содержащей только гранулы с отсроченным высвобождением с 20% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-5). Капсулы исследовали на их профили высвобождения при растворении в 1000 мл небуферизованной деионизированной водной среды в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин.

[0665]

На фигуре 13 показан профиль высвобождения при растворении капсулы, содержащей смесь гранул IR (10 мг CTN·HCl согласно примеру 5-1), гранул с замедленным высвобождением с 15% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-4) и гранул с отсроченным высвобождением с 20% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-5) по сравнению с капсулой, содержащей только гранулы с замедленным высвобождением с 15% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-4), и капсулой, содержащей только гранулы с отсроченным высвобождением с 20% прибавки массы покрытия (100 мг CTN·HCl согласно примеру 5-5). Составы исследовали на их профили высвобождения при растворении в кислотно-буферной (pH 7,4) среде в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в фосфатном буфере с pH 7,4 в течение остального времени.

[0666]

Профили высвобождения при растворении для состава, включающего смесь гранул IR (10 мг CTN·HCl), 10% гранул с замедленным высвобождением, наполненных лекарственным средством (100 мг CTN·HCl) и 20% гранул с отсроченным высвобождением, наполненных лекарством (100 мг CTN·HCl) продемонстрировали желаемый многофазный профиль высвобождения, представляющий собой

комбинацию всех трех типов составов, при исследовании в кислой среде, а затем в буферной среде с pH 7,4, моделирующей желудочные условия. Гранулы с немедленным высвобождением составляли около 5% состава в комбинированных капсулах, но состав высвобождал около 18-20% активного вещества в течение первых 2 часов в кислой среде, подтверждая, что покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение способствует высвобождению активного вещества в кислой среде.

[0667]

Пример 7

Гранулы центанафадина·HCl с сердцевинной (80% DL) в соответствии с таблицей 10 покрывали сополимером, полученным из метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1), доступным от компании Evonik под торговым названием Eudragit™ L 30 D-55, пластифицированным небольшим количеством PlasACRYL™ HTP20 (смесь скользящего вещества глицерилмоностеарата и пластификатора триэтилцитрата).

Профили высвобождения при растворении в соответствии с USP <711> с аппаратом 2 (лопатка) при 50 об/мин, сначала в 750 мл 0,1N раствора HCl в течение 2 часов, затем в 974 мл фосфатно-буферной воды с pH 6,5 в течение оставшегося времени, показаны на фигуре 14. Полимерное покрытие наносили на гранулы при количестве покрытия 10%, 20%, 30% и 40% привеса, где кривая слева соответствует грануле с прибавкой массы 10%, кривая в середине слева соответствует грануле с прибавкой массы 20%, кривая в середине справа соответствует грануле с прибавкой массы 30%, а правая кривая соответствует грануле с прибавкой массы 40%. Полимер не проявлял защиты на кислотной стадии даже при увеличении массы покрытия до 40%, так как лекарство высвобождалось в течение 120 минут. Без намерения быть связанными какой-либо конкретной теорией считается, что получению результатов способствовала хорошо растворимая и проницаемая природа CTN·HCl.

[0668]

Пример 8

Гранулы центанафадина·HCl с сердцевинной (80% DL) в

соответствии с таблицей 10 покрывали различными дисперсиями сополимера аммония и метакрилата (Eudragit™ RL 30 D и Eudragit™ RS 30 D) с различными уровнями покрытия (10% и 20% прибавки массы), каждую из которых пластифицировали небольшим количеством смеси, содержащей тальк и триэтилцитрат. Профили высвобождения при растворении показаны на фигуре 15 (RL 30D) и фигуре 16 (RS 30D), где левая кривая соответствует грануле с прибавкой массы 10%, а правая кривая соответствует грануле с прибавкой массы 20%. Растворение исследовали в 1000 мл деионизированной воды при 50 об/мин в соответствии с USP <711> при 50 об/мин с помощью прибора 2 (лопастная мешалка). Полимеры не обеспечивали пролонгированного высвобождения, но их можно было использовать в качестве полимеров для защитных покрытий. Без намерения быть связанными какой-либо конкретной теорией считается, что получению результатов способствовала хорошо растворимая и проницаемая природа CTN·HCl.

[0669]

Пример 9

Композиции различных капсул центанафадин замедленного высвобождения представлена в таблице 14.

[Таблица 14]

Компонент	Капсулы с замедленным высвобождением 52,5 мг	Капсулы с замедленным высвобождением 78,8 мг	Капсулы с замедленным высвобождением 210 мг	Капсулы с замедленным высвобождением 241,5 мг
	Количество/ капсула (мг)	Количество/ капсула (мг)	Количество/ капсула (мг)	Количество/ капсула (мг)
Гидрохлорид центанафадина	52,5	78,8	210	241,5
Маннитол (PEARLITOL™ 50С)	12,5	19	2	2,3
Микрокристаллическая целлюлоза (Avice™ PH-301)	22,6	33,9	50	57,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avice™ PH-101)	–	–	8	9,2
Гипромеллоза (Methocel™ Е-5)	2,6	3,9	10,5	12
Дисперсия сополимера этилакрилата и метилметакрилата (Eudragit™ NM 30D)	4,8	7,2	19,3	22,2
Полисорбат 80 (Tween 80HP-LQ- МН)	0,5	0,7	1,9	2,2
Eudragit™ FS 30 D, водная дисперсия, [поли(метилакрилат- ко-метилметакрилат-ко- метакриловая кислота)]	6,4	9,7	25,8	29,6
PlasACRYL™ T20	0,6	1	2,6	3
Тальк, 194 Pharma М	5,6	8,5	22,6	26
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)	0,4	0,6	1,6	1,8
Пустая оболочка капсулы НРМС	1 единица (размер 3)	1 единица (размер 2)	1 единица (размер 0)	1 единица (размер 0)
Всего	108,5	163,3	354,3	407,3

[0670]

Пример 10

Дополнительные капсулы центанафадина были изготовлены из различных смесей гранул IR в соответствии с приведенной выше таблицей 1 выше, гранул с замедленным высвобождением с 15% прибавкой массы покрытия в соответствии с таблицей 15 ниже и гранул с отсроченным высвобождением с 20% прибавкой массы покрытия в соответствии с таблицей 16. Общая композиция капсул с центанафадином различной дозировки представлена в таблице 17, и композиции капсул по типу гранул представлены в таблице 18.

[0671]

[Таблица 15]

Композиция гранул, покрытых SR, 15% прибавки массы покрытия		
Компонент	Сводный стандарт	Количество, % мас./мас.
Гранулы центанафадина с защитным покрытием, 80 мас.% активного вещества (в соответствии с таблицей 11 выше)	Внутренний	74,0
Дисперсия сополимера этилакрилата и метилметакрилата ((Eudragit™ NM 30D)	NF, EP	11,1 (чистый сухой твердый продукт)
Гипромеллоза (Methocel™ E-5)	USP/NF, EP	1,7
Тальк, 194 Pharma M	USP, EP, JP	12,1
Полисорбат 80 (Tween 80HP-LQ-MH)	NF, EP, JP	1,1
Очищенная вода*	USP	N/A
* Очищенная вода подается в процессе производства и удаляется в процессе производства N/A: неприменим		

[0672]

[Таблица 16]

Композиция гранул, покрытых SR, 20% прибавки массы покрытия		
Компонент	Сводный стандарт	Количество, % мас./мас.
Гранулы центанафадина с защитным покрытием, 80 мас.% активного вещества (в соответствии с	Внутренний	80,3

таблицей 11 выше)		
Поли(метилакрилат-ко-метилметакрилат-ко-метакриловая кислота) ((Eudragit™ FS 30 D, водная дисперсия)	Внутренний	16,1 (чистый сухой твердый продукт)
PlasACRYL™ T20 (эмульсия глицерил моностеарата, триэтилцитрата, полисорбата 80 и воды с содержанием твердого вещества 20%)	Внутренний	1,6 (чистый сухой твердый продукт)
Тальк, 194 Pharma M	USP, EP, JP	1,0
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil™ 200 Pharma)	USP/NF, EP, JP	1,0
Очищенная вода*	USP	N/A
* Очищенная вода подается в процессе производства и удаляется в процессе производства N/A: неприменим		

[Таблица 17-1]

Компонент	Капсулы 41,1 мг	Капсулы 82,2 мг	Капсул 123,3 мг
	Количество/ капсула (мг)	Количество/ капсула (мг)	Количество/ капсула (мг)
Гидрохлорид центанафадина	41,1	82,2	123,3
Маннитол (PEARLITOL™ 50C)	24,9	2	3
Микrokристаллическая целлюлоза (Avice™ PH-301)	28,9	18	27
Микrokристаллическая целлюлоза (Avice™ PH-101)	0	8	11,9
Гипромеллоза (Methocel™ E-5)	1,9	3,8	5,6

Дисперсия сополимера этилакрилата и метилметакрилата (Eudragit™ NM 30D)	3,5	7	10,5
Полисорбат 80 (Tween 80HP-LQ-MH)	0,3	0,7	1
Eudragit™ FS 30 D, водная дисперсия, [поли(метилакрилат-ко-метилметакрилат-ко-метакриловая кислота)]*	4,7	9,37	14
PlasACRYL™ T20*	0,5	0,9	1,4
Тальк, 194 Pharma M	4,3	8,3	12,4
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil™ 200 Pharma)	0,3	0,6	0,9
Пустая оболочка капсулы HPMC	1 единица (размер 4)	1 единица (размер 4)	1 единица (размер 1)
Всего	110	141	211

[Таблица 17-2]

Компонент	Капсулы 164,4 мг	Капсулы 246,6 мг	Капсул 328,8 мг
	Количество/ капсула (мг)	Количество/ капсула (мг)	Количество/ капсула (мг)
Гидрохлорид центанафадина	164,4	246,6	328,8
Маннитол (PEARLITOL™ 50C)	4	6	8
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel™ PH-301)	36,2	54,2	72,2
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel™ PH-101)	15,9га	23,9	31,8
Гипромеллоза (Methocel™ E-5)	7,5	11,3	15
Дисперсия сополимера этилакрилата и	13,9	20,9	27,9

метилметакрилата (Eudragit™ NM 30D)*			
Полисорбат 80 (Tween 80HP-LQ-MH)	1,4	2,1	2,8
Eudragit™ FS 30 D, водная дисперсия, [поли(метилакрилат-ко-метилметакрилат-ко- метакриловая кислота)]*	18,6	27,9	37,2
PlasACRYL™ T20*	1,9	2,8	3,7
Тальк, 194 Pharma M	16,2	24,8	33,1
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil™ 200 Pharma)	1,1	1,7	2,3
Пустая оболочка капсулы HPMC	1 единица (размер 1)	1 единица (размер 0EL)	1 единица (размер 00)
Всего	282	422	563
* чистое содержание твердых веществ			

[Таблица 18]

Общая доза (соль)	Все приведенные ниже массы даны для солевой формы						Общая масса наполнителя
	Гранулы IR		Гранулы SR (15% WG)		Гранулы DR (20% WG)		
	Доза	Масса наполнителя	Доза	Масса наполнителя	Доза	Масса наполнителя	
41,1 мг	5 мг	50 мг (10% DL)	18,05 мг	31 мг	18,05 мг	29 мг	110 мг
82,2 мг	10 мг	20 мг (50% DL)	36,1 мг	63 мг	36,1 мг	58,0 мг	141 мг
123,3 мг	15 мг	30 мг (50% DL)	54,15 мг	94 мг	54,15 мг	87 мг	211 мг
164,4 мг	20 мг	40 мг (50% DL)	72,2 мг	126 мг	72,2 мг	116 мг	282 мг
246,6 мг	30 мг	60 мг (50% DL)	108,3 мг	188 мг	108,3 мг	174 мг	422 мг
328,8 мг	40 мг	80 мг (50% DL)	144,4 мг	251 мг	144,4 мг	232 мг	563 мг

[0673]

Пример 11

Характеристики высвобождения при растворении дозированной формы 164,4 мг по примеру 10 определяли путем исследования в кислоте, а затем в среде с pH 7,4. В частности, профиль высвобождения определяли в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл 0,1N соляной кислоты при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин в течение 2 часов, затем аппарата I (корзина) в 1000 мл фосфатного буферного раствора с pH 7,4 при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин в течение 12 часов. Процент высвобожденного лекарства измеряли в различные моменты времени. Результаты представлены на фигуре 17.

[0674]

Пример 12

Фармакокинетику плазмы оценивали для состава CTN·HCl из таблицы 17 выше. Разовую пероральную дозу капсулы с дозировкой 164,4 мг из таблицы 17 вводили здоровым взрослым субъектам натощак (n=16), и концентрации центанафадина в плазме измеряли с течением времени. Результаты, показанные на фигуре 18, представляют собой средние концентрации в плазме в измеренные моменты времени. Результаты, показанные в таблице 19 ниже для $C_{\text{макс}}$ и AUC, являются средними для популяции, а для $t_{\text{макс}}$ являются медианными для популяции во все моменты времени.

[Таблица 19]

Параметр ^a	Центанафадин·HCl 164,4 мг
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	618 (215)
$C_{1\text{ч}}$ (нг/мл)	302 (85,7)
$C_{12\text{ч}}$ (нг/мл)	186 (46,5)
$C_{16\text{ч}}$ (нг/мл)	80,9 (21,7)
$t_{\text{макс}}$ (ч)	4,50 (2,00–8,00)
$\text{AUC}_{0-1\text{ч}}$ (нг ч/мл)	215 (104)
$\text{AUC}_{0-24\text{ч}}$ (нг ч/мл)	5290 (1140)
$\text{AUC}_{0-48\text{ч}}$ (нг ч/мл)	5820 (1280)
$\text{AUC}_{0-\text{инф}}$ (нг ч/мл) (n=11)	6240 (1300)
^a Значения являются средними (SD), за исключением $t_{\text{макс}}$,	

которая является медианной (минимум-максимум)

[0675]

В другом фармакокинетическом исследовании составы капсул в соответствии с таблицей 17 выше (в виде капсул 164,4, одна из которых вводилась в дозе 164,4 мг, а две вводились в дозе 328,8 мг) вводили группам из восьми здоровых взрослых субъектов в течение 5 дней, и концентрации в сыворотке определяли в первый и пятый дни после приема натошак. Результаты, показанные на фигуре 19, представляют собой средние концентрации центанафадина в плазме в измеренные моменты времени для дозировки 164,4 мг. Результаты, показанные в таблице 20 ниже для $C_{\text{макс}}$ и AUC, являются средними для популяции, а для $t_{\text{макс}}$ являются медианными для популяции во все моменты времени.

[Таблица 20]

Параметр ^a	Центанафадин·HCl 164,4 мг (n=8)		Центанафадин·HCl 328,8 мг (n=68)	
	Первый день	Пятый день	Первый день	Пятый день
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	651 (252)	709 (300)	1940 (781)	2230 (577)
$C_{1\text{ч}}$ (нг/мл)	358 (104)	427 (161)	640 (369)	718 (240)
$C_{12\text{ч}}$ (нг/мл)	289 (79,5)	276 (153)	750 (325)	646 (241)
$C_{16\text{ч}}$ (нг/мл)	133 (43,2)	103 (61,5)	306 (182)	211 (64,2)
$t_{\text{макс}}$ (ч)	7,00 (0,5–12,00)	5,50 (1,00–8,00)	4,00 (1,00–8,00)	5,00 (3,00–8,00)
$AUC_{0-24\text{ч}}$ (нг ч/мл)	6570 (1960)	6650 (2780)	16000 (4710)	18400 (4310)
$AUC_{0-\text{инф}}$ (нг ч/мл)	7110 (2000)		16700 (4650)	
Соотношение ^b $C_{\text{макс}}$	–	1,13 (0,352)		1,31 (0,334)
Соотношение ^b AUC	–	0,98 (0,170)		1,16 (0,223)
^a Значения являются средними (SD), за исключением $t_{\text{макс}}$, которая является медианной (минимум-максимум)				
^b Соотношение параметров, пятый день/первый день				

В приведенной ниже таблице 21 показан сгруппированный анализ фармакокинетических параметров из предыдущих двух исследований однократной пероральной дозы с использованием доз

164,4 мг (n=24) .

[Таблица 21]

Параметр ^a	Центанафадин·HCl 164,4 мг
C _{макс} (нг/мл)	629 (223)
C _{1чг} (нг/мл)	321 (93,8)
C _{12чг} (нг/мл)	220 (76,0)
C _{16чг} (нг/мл)	98,4 (38,9)
t _{макс} (ч)	5,00 (0,50-12,00)
AUC _{0-1ч} (нг ч/мл)	395 (36,3)
AUC _{0-241ч} (нг ч/мл)	5716 (1549)
AUC _{0-48ч} (нг ч/мл)	3150 (994)
AUC _{0-инф} (нг ч/мл) (n=11)	2599 (883)

[0676]

Пример 13

[i] Гранулы с сердцевинкой были получены, как описано в связи с таблицей 10 выше.

[0677]

[ii] Гранулы с защитным покрытием были получены, как описано в связи с таблицей 11 выше.

[0678]

[iii] Композиции гранул центанафадина·HCl с замедленным высвобождением (7,5% прибавки массы, 10% прибавки массы и 20% прибавки массы) представлены в таблице 22. Гранулы с защитным покрытием по примеру 5-3 покрывали дисперсией, содержащей водную дисперсию этилцеллюлозы, метилцеллюлозу и триэтилцитрат, с использованием процессора с псевдооживленным слоем. Требуемое количество дисперсии покрытия напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса, и отверждали.

[Таблица 22]

Компонент	Количество, % мас./мас.		
	7,5% WG	10% WG	20% WG
Гранулы центанафадина·HCl с защитным покрытием	90,5	87,7	78,1
Этилцеллюлоза (Aquacoat™ ECD 30)	6,8	8,8	15,6

Триэтилцитрат	1,7	2,2	3,9
Метилцеллюлоза (Metolose™ SM-4, доступная от компании Shin-Etsu Chemical Co., Ltd, Tokyo, Japan)	1,0	1,3	2,3

[0679]

[iv] Растворение гранул, содержащих 100 мг центанафадина·HCl из таблицы 22, исследовали в соответствии с USP<711> с использованием прибора I (корзина) в 900 мл деионизированной воды при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, с детектированием УФ-поглощением при 276 нм. Профили высвобождения при растворении показаны на фигуре 201. На фигуре 20 показано, что эти составы демонстрируют характеристики замедленного высвобождения и подходят для дозированных форм с замедленным высвобождением.

[0680]

Пример 14

[i] Гранулы с сердцевинной 50%DL получали как описано в связи с таблицей 9 выше.

[0681]

[ii] Композиции гранул центанафадина·HCl с замедленным высвобождением (7,5% прибавки массы, 12,5% прибавки массы и 17,5% прибавки массы) представлены в таблице 23. Гранулы с сердцевинной 50%DL по примеру 5-1 покрывали дисперсией, содержащей этилакрилат и сополимер метилметакрилата, метилцеллюлозу и тальк, с использованием процессора с псевдооживленным слоем. Требуемое количество дисперсии покрытия напыляли с использованием процесса Вурстера при контролируемом наборе параметров процесса, и затем отверждали.

[Таблица 23]

Компонент	Количество, % мас./мас.		
	7,5% WG	12,5% WG	17,5% WG
Гранулы центанафадина·HCl с сердцевинной	87,0	80,0	74,1
Сополимер этилакрилата и метил метакрилата (Eudragit™ NE 30D)	6,5	10,0	13,0

Метилцеллюлоза (Metolose™ SM-4)	0,3	0,5	0,6
Тальк (Luzenac pharma M)	6,2	9,5	12,3

[0682]

[iii] Растворение гранул, содержащих 100 мг центанафадина·HCl из таблицы 23 исследовали в соответствии с USP<711> с использованием аппарата I (корзина) в 900 мл деионизированной воды при температуре 37°C+/-0,5°C при 100 об/мин, с детектированием УФ-поглощением при 276 нм. Профили высвобождения при растворении показаны на фигуре 21. На фигуре 21 показано, что эти составы демонстрируют характеристики замедленного высвобождения и подходят для дозированных форм с замедленным высвобождением.

[0683]

В приведенном выше описании «DL» обозначает концентрацию лекарственного средства в гранулах с немедленным высвобождением, как дополнительно описано выше; и «WG» относится к приросту массы покрытия, обеспечивающего высвобождение лекарственного вещества, как дополнительно описано выше.

[0684]

Предшествующее описание дано только для ясности понимания, и из него не следует понимать никаких ненужных ограничений, поскольку специалистам в данной области техники могут быть очевидны модификации в рамках объема изобретения.

[0685]

Во всем этом описании и последующей формуле изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и варианты, такие как «содержит» и «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа или шага или группы целых чисел или шагов.

[0686]

Во всем описании, где композиции описываются как включающие компоненты или материалы, предполагается, что композиции также могут состоять по существу или состоять из любой комбинации перечисленных компонентов или материалов, если не указано иное.

Аналогичным образом, если способы описаны как включающие определенные стадии, предполагается, что способы также могут состоять по существу из или состоять из любой комбинации перечисленных стадий, если не указано иное. Изобретение, иллюстративно раскрытое в настоящем документе, может быть реализовано на практике в отсутствие какого-либо элемента или стадии, которые конкретно не описаны в настоящем документе.

[0687]

Практическое применение способа, описанного в настоящем документе, и его отдельные стадии могут выполняться вручную и/или с помощью или с помощью автоматизации, обеспечиваемой электронным оборудованием. Хотя процессы были описаны со ссылкой на конкретные варианты осуществления, специалисту в данной области техники будет понятно, что могут использоваться другие способы выполнения действий, связанных с этими способами. Например, порядок различных стадий может быть изменен без отклонения от объема или сущности способа, если не указано иное. Кроме того, некоторые отдельные этапы можно комбинировать, опускать или подразделять на дополнительные этапы.

[0688]

Все патенты, публикации и ссылки, цитируемые в настоящем документе, настоящим полностью включены посредством ссылки. В случае противоречия между настоящим описанием и включенными патентами, публикациями и ссылками, настоящее описание должно иметь преимущественную силу.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий множество гранул центанафадина (СТН), где каждая из множества гранул СТН включает частицу с сердцевиной, содержащую СТН или его фармацевтически приемлемую соль и эксципиент.

2. Фармацевтический состав по п.1, где по меньшей мере часть частиц с сердцевиной содержит СТН или его фармацевтически приемлемую соль в количестве в диапазоне от около 70 мас.% до около 90 мас.%.

3. Фармацевтический состав по п.1, где по меньшей мере часть множества гранул содержит покрытие, которое представляет собой одно или несколько покрытий, выбранных из покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение лекарственного вещества, покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение, и покрытия, обеспечивающего отсроченное высвобождение.

4. Фармацевтический состав по п.3, где покрытие включает покрытие, обеспечивающее отсроченное высвобождение, содержащее одно или несколько веществ, выбранных из фталата ацетата амилозы, фталата ацетата целлюлозы, сукцината ацетата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, сополимеров метакриловая кислота/метиловый эфир метакриловой кислоты, сополимеров метакриловая кислота/метилметакрилат, сополимеров метилакрилат/метилметакрилат/метакриловая кислота, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилацетата, сополимера стирола и малеиновой кислоты и сополимера стирола и винилпиридина.

5. Фармацевтический состав по п.3, где покрытие включает покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, содержащее одно или несколько веществ, выбранных из алкилцеллюлозы, полимера акриловой кислоты, полимера метакриловой кислоты, сополимера акриловой кислоты, сополимера метакриловой кислоты и простого эфира целлюлозы.

6. Фармацевтический состав по п.3, где покрытие дополнительно содержит порообразователь.

7. Фармацевтический состав по п.6, где порообразователь

содержит одно или несколько веществ, выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полуксамера 188, поливинилпирролидона, d-маннитола, метилцеллюлозы, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и сахара.

8. Фармацевтический состав по п.1, где частицы с сердцевинной характеристикой распределяются по размерам и по меньшей мере часть частиц с сердцевинной характеристикой гранул имеет размер частицы с сердцевинной (максимальный диаметр) от около 0,2 мм до около 2 мм.

9. Фармацевтический состав по п.8, где распределение размеров частиц с сердцевинной характеристикой характеризуется тем, что по меньшей мере 60% по массе частиц с сердцевинной характеристикой имеют размер частиц (максимальный диаметр) в диапазоне от около 0,4 мм до около 1,5 мм.

10. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, где множество гранул CTN имеют средний размер частиц (диаметр) в диапазоне от около 0,2 мм до около 2,8 мм.

11. Фармацевтический состав по п.1, где множество гранул CTN включают по меньшей мере два вида, выбранных из гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением, гранул с отсроченным высвобождением и гранул с отсроченным замедленным высвобождением.

12. Фармацевтический состав по п.11, где множество гранул содержат смесь одной или нескольких гранул с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением.

13. Фармацевтический состав по п.12, где соотношение CTN или его фармацевтически приемлемой соли в одной или нескольких гранулах с немедленным высвобождением, одной или нескольких гранул с замедленным высвобождением и одной или нескольких гранул с отсроченным высвобождением представляет собой соотношение в диапазоне около 0,1-1:1-20:1-20 массовых частей в расчете на массу CTN или его соли.

14. Фармацевтический состав по п.12, где гранулы с немедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в

диапазоне от около 1% до около 75% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

15. Фармацевтический состав по п.11, содержащий гранулы с замедленным высвобождением, где гранулы с замедленным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

16. Фармацевтический состав по п.11, содержащий гранулы с отсроченным высвобождением, где гранулы с отсроченным высвобождением присутствуют в составе в количестве в диапазоне от около 5% до 80% в расчете на общую массу множества гранул CTN.

17. Фармацевтический состав по п.11, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где по меньшей мере 40% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 3 часов до 5 часов, и по меньшей мере 90% CTN или его соли высвобождаются из смеси гранул за время в диапазоне от 12 часов до 14 часов, в соответствии с USP <711> с аппаратом 1 (корзина) при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин, сначала в 1000 мл 0,1н раствора HCl в течение 2 часов, затем в 1000 мл забуференной воды с pH 7,4 при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин в течение остального времени.

18. Фармацевтический состав по п.11, содержащий смесь гранул с немедленным высвобождением, гранул с замедленным высвобождением и гранул с отсроченным высвобождением, где в соответствии с USP <711> с использованием аппарата I (корзина) в 1000 мл 0,1н соляной кислоты при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин в течение 2 часов, затем аппарата I (корзина) в 1000 мл фосфатного буферного раствора с pH 7,4 при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ при 100 об/мин в течение 12 часов, профиль высвобождения характеризуется следующим:

(а) высвобождение от около 24% до 48% CTN в течение 3 часов.

19. Фармацевтический состав по п.11, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 1 час после введения дозы ($C_{1\text{ч}}$) по меньшей мере 150 нг/мл или в диапазоне от около 150 нг/мл до около 610 нг/мл.

20. Фармацевтический состав по п.11, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 12

часов после введения ($C_{12ч}$) по меньшей мере 95 нг/мл или в диапазоне от около 95 нг/мл до около 450 нг/мл.

21. Фармацевтический состав по п.11, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 16 часов после введения ($C_{16ч}$) меньше чем 300 нг/мл или в диапазоне от около 95 нг/мл до около 300 нг/мл.

22. Фармацевтический состав по п.11, где состав обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме после введения дозы, которая остается по меньшей мере 75 нг/мл, или в диапазоне от около 75 нг/мл до около 1500 нг/мл в течение периода времени от 2 до 8 часов после введения дозы.

23. Фармацевтический состав по п.11, где введение обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме в течение 24-часового периода после введения ($AUC_{0-24ч}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл или в диапазоне от 2400 нг·ч/мл до 12500 нг·ч/мл.

24. Фармацевтический состав по п.11, где указанный состав обеспечивает взрослому субъекту кумулятивное воздействие центанафадина в плазме после введения ($AUC_{0-инф}$) по меньшей мере 2400 нг·ч/мл или в диапазоне от 2400 нг·ч/мл до 12500 нг·ч/мл.

25. Фармацевтический состав по п.17, где состав содержит гидрохлорид центанафадина и обеспечивает взрослому субъекту концентрацию центанафадина в плазме через 1 час после введения дозы ($C_{1чr}$) по меньшей мере 150 нг/мл, при этом концентрация центанафадина в плазме после введения дозы остается на уровне не менее 250 нг/мл в течение периода времени от 2 до 8 часов после введения дозы, и концентрация центанафадина в плазме через 16 часов после введения ($C_{16ч}$) меньше чем 300 нг/мл.

26. Фармацевтический состав по п.1, где CTN присутствует в виде фармацевтически приемлемой соли или присутствует в виде гидрохлоридной соли.

27. Фармацевтический состав по п.1, где эксципиент содержит одно или несколько веществ, выбранных из наполнителя или связующего вещества, скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, полимерного покрытия и пластификатора.

28. Фармацевтический состав по п.1, где эксципиент содержит

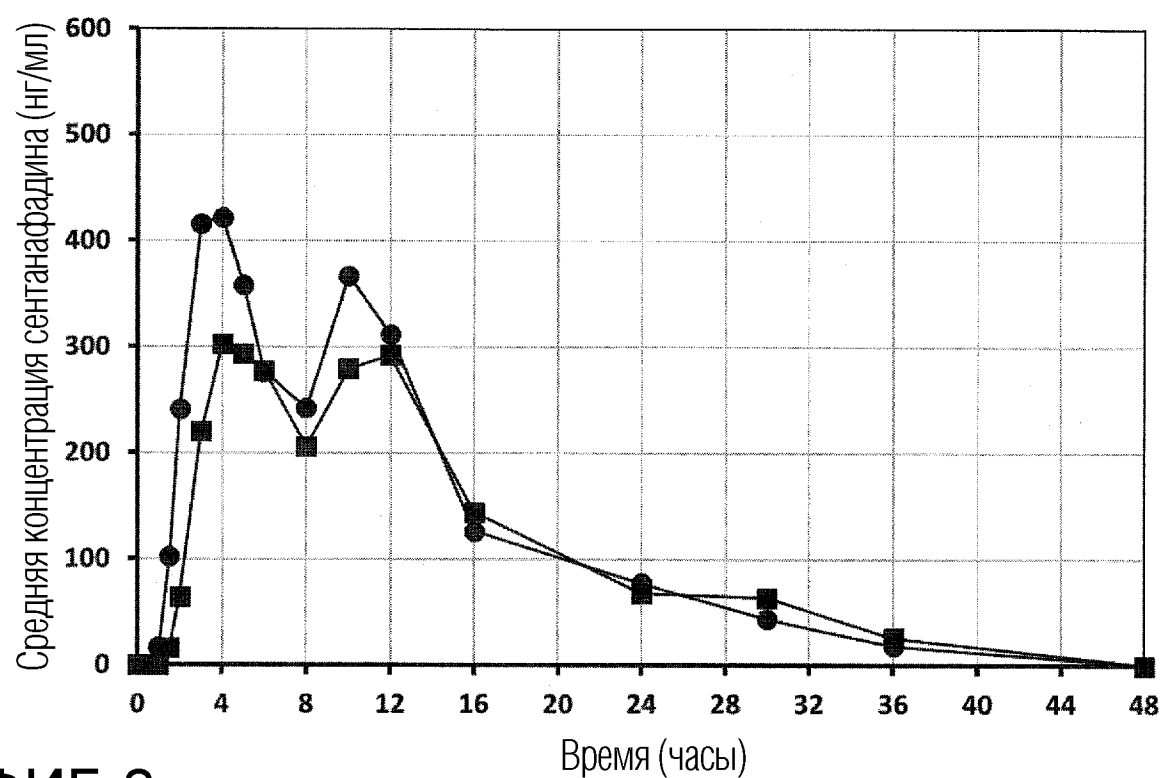
одно или несколько веществ, выбранных из лактозы, маннитола, кукурузного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилпирролидона, талька, полисорбата 80, моностеарата глицерина, триэтилцитрата, графт-сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоль и диоксида кремния.

29. Способ лечения с использованием состава по п.1, включающий введение состава по п.1 нуждающемуся в этом субъекту-животному.

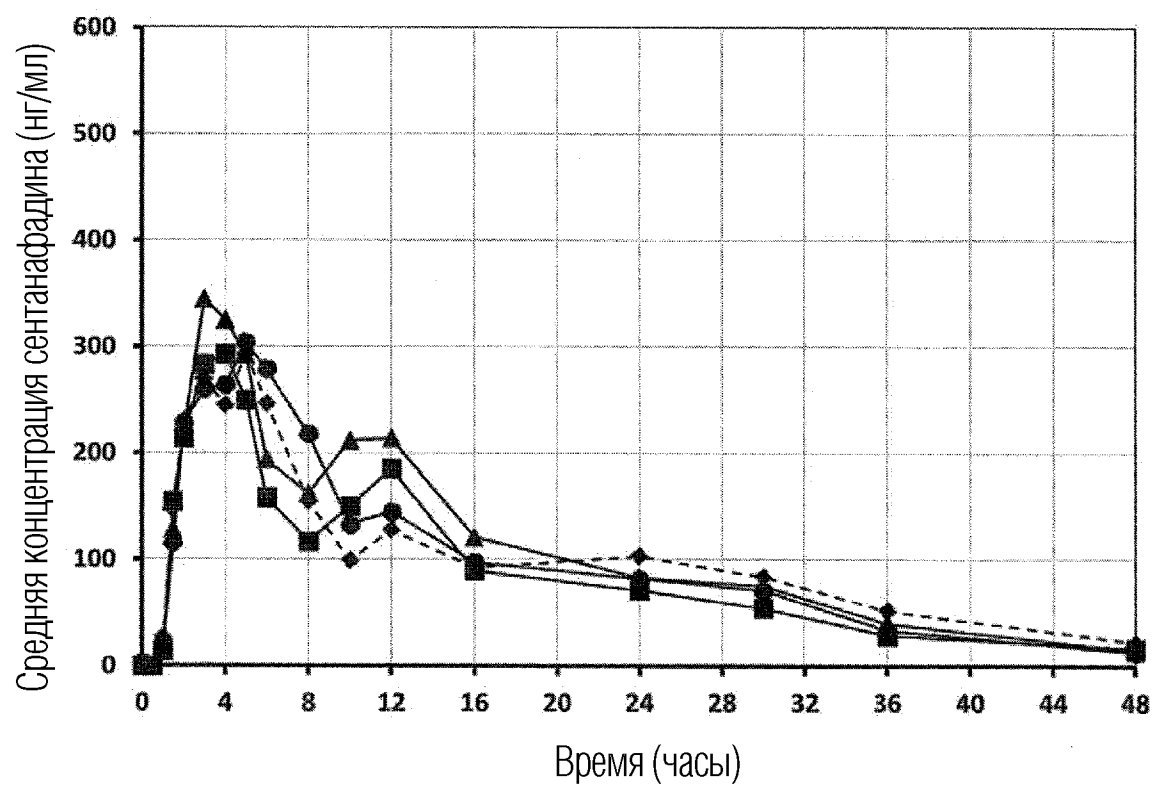
30. Способ получения фармацевтического состава, содержащего центанафадин (CTN) или его фармацевтически приемлемую соль, где способ включает компаундирование CTN или его фармацевтически приемлемой соли со связующим с получением частиц, содержащих CTN или его фармацевтически приемлемую соль, имеющих определенный диапазон размеров частиц, и нанесение покрытия по меньшей мере на часть частиц.

По доверенности

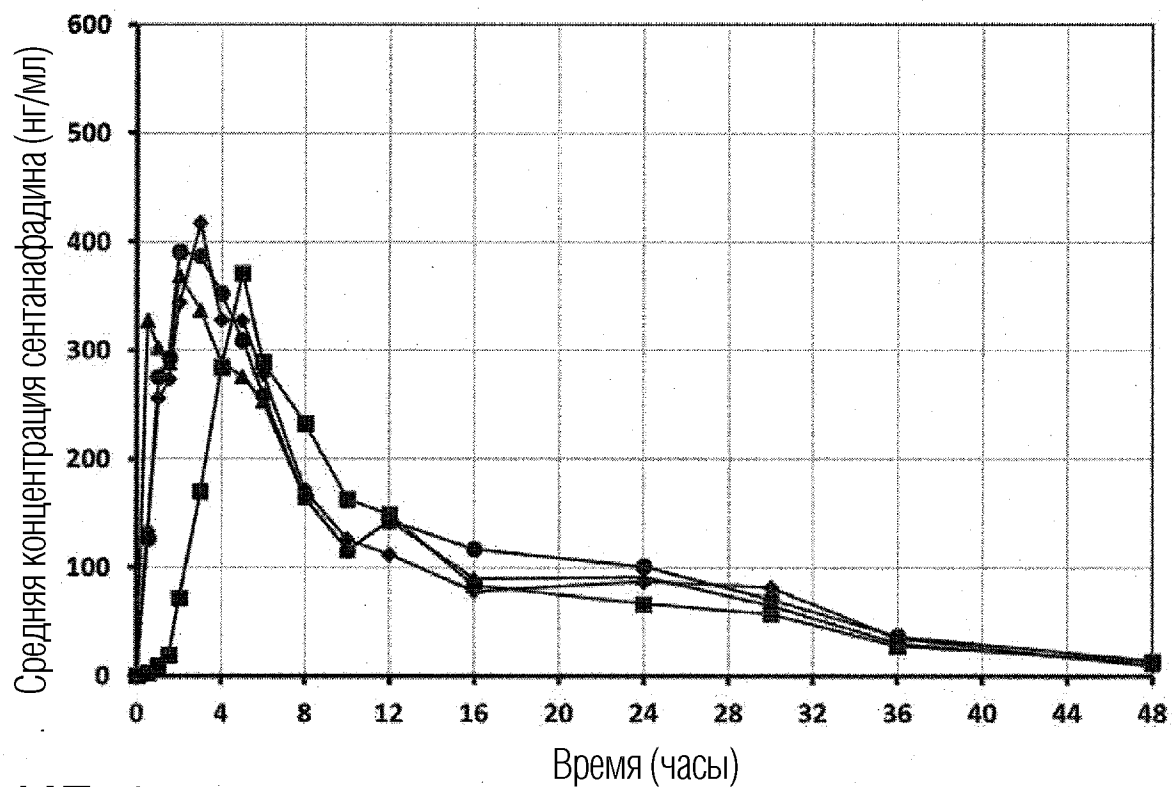
ФИГ. 1



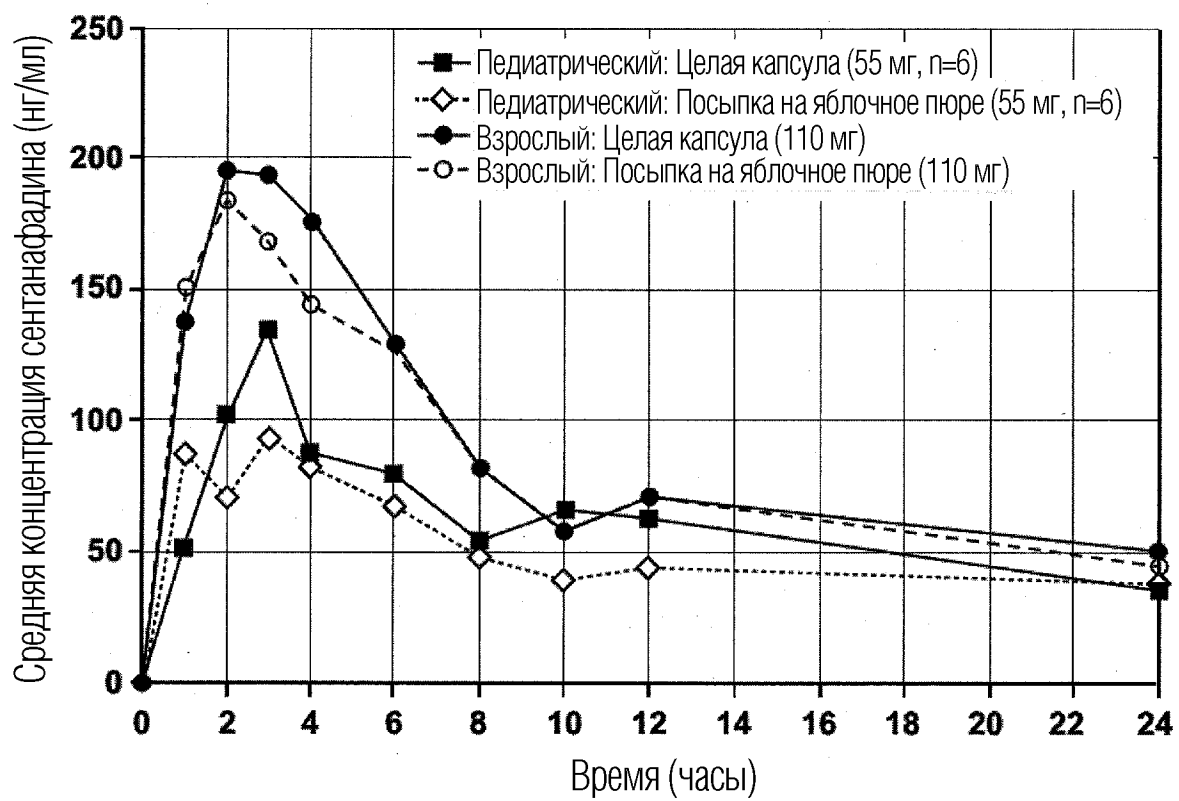
ФИГ. 2



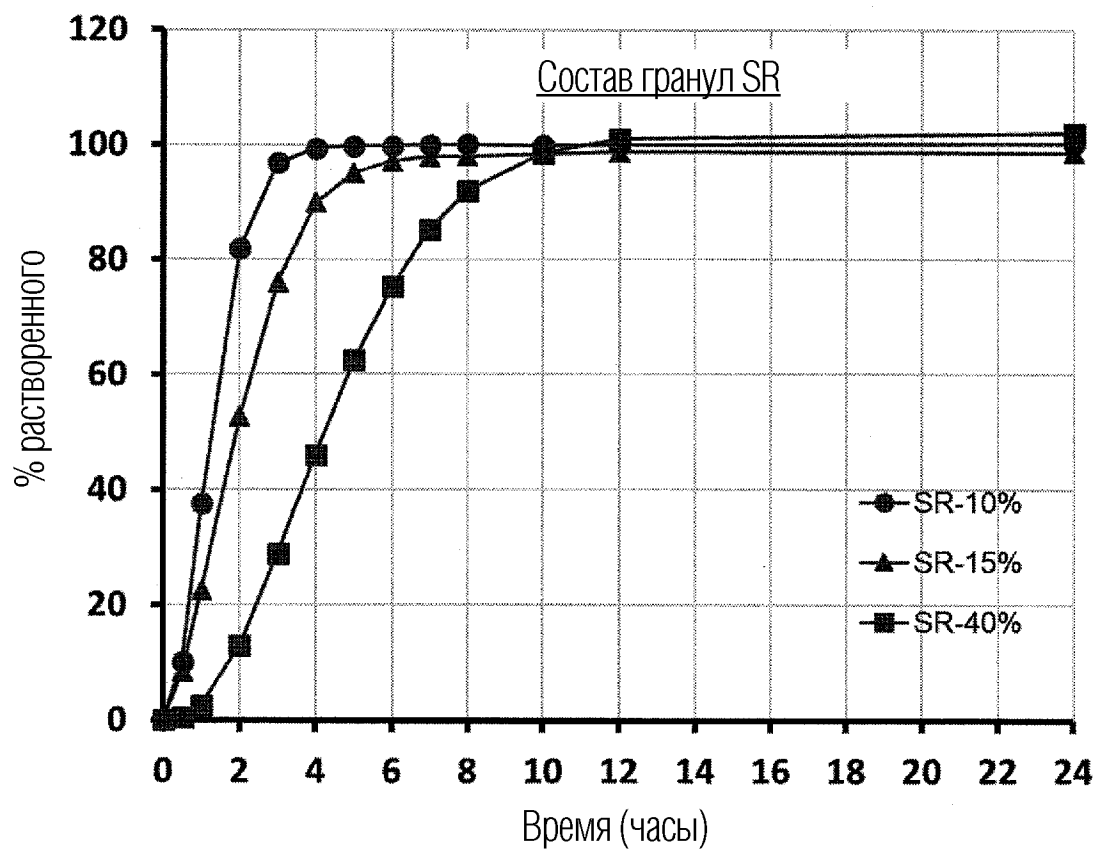
ФИГ. 3



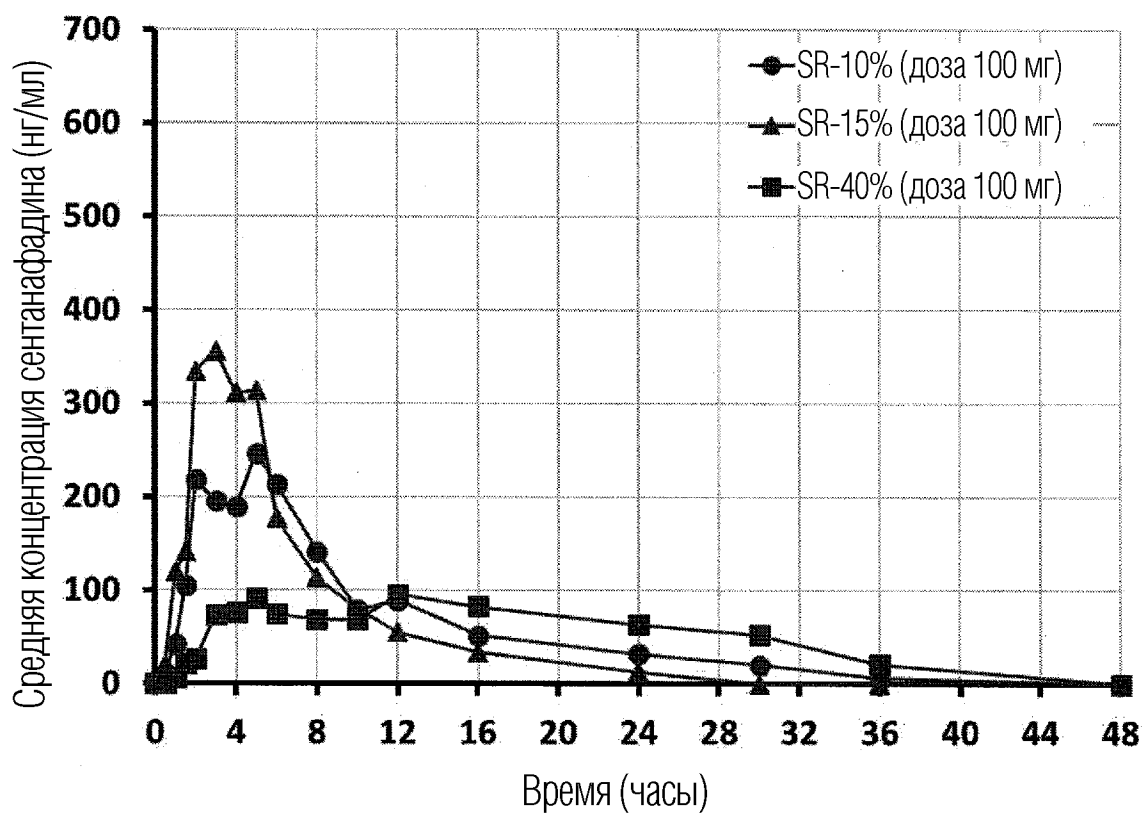
ФИГ. 4



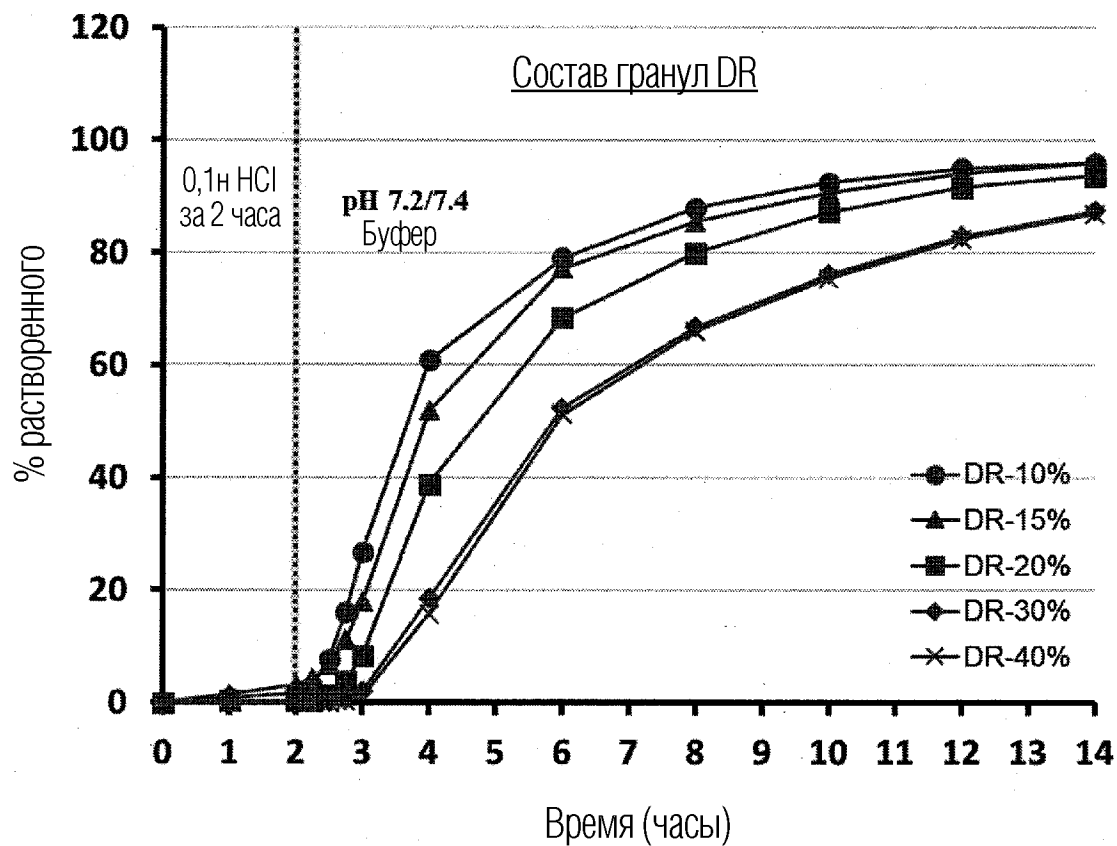
ФИГ. 5



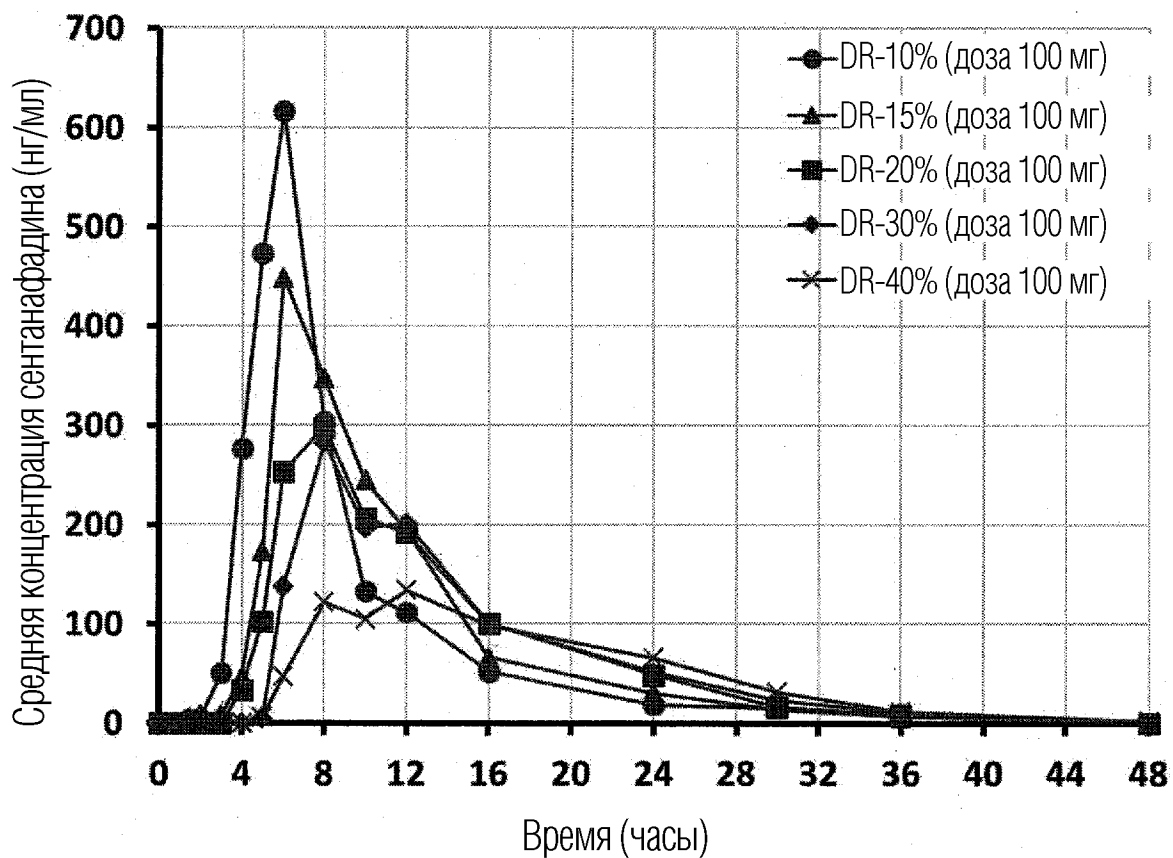
ФИГ. 6



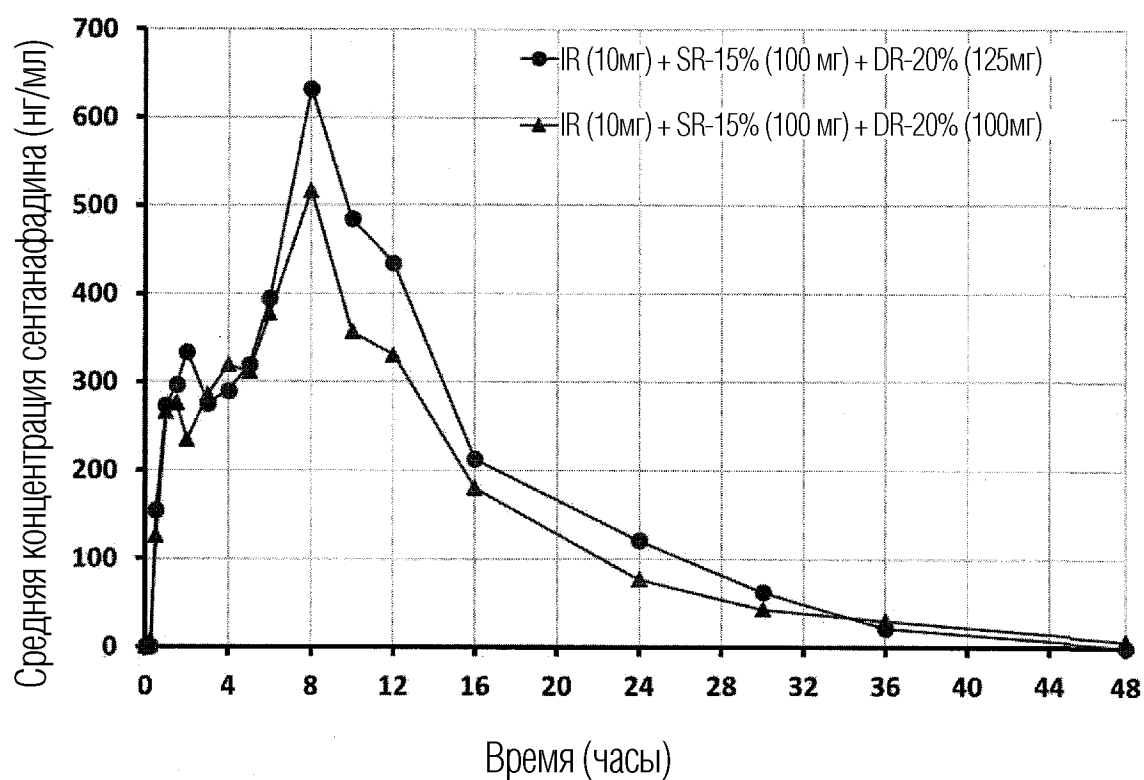
ФИГ. 7



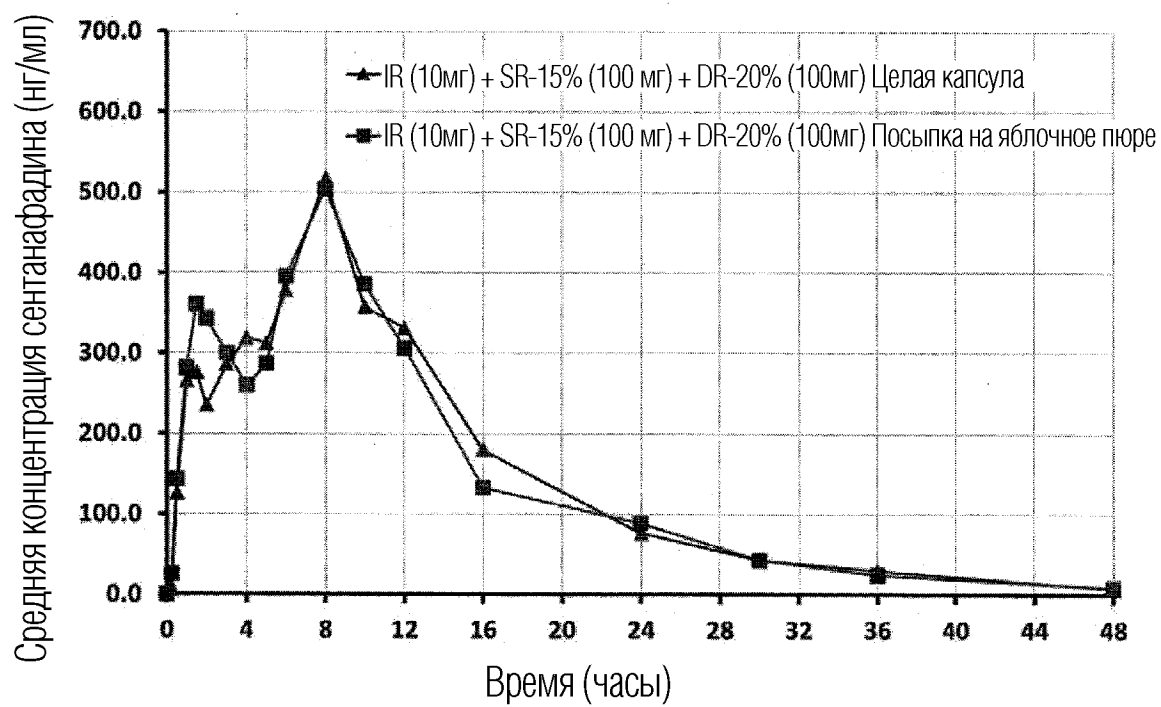
ФИГ. 8



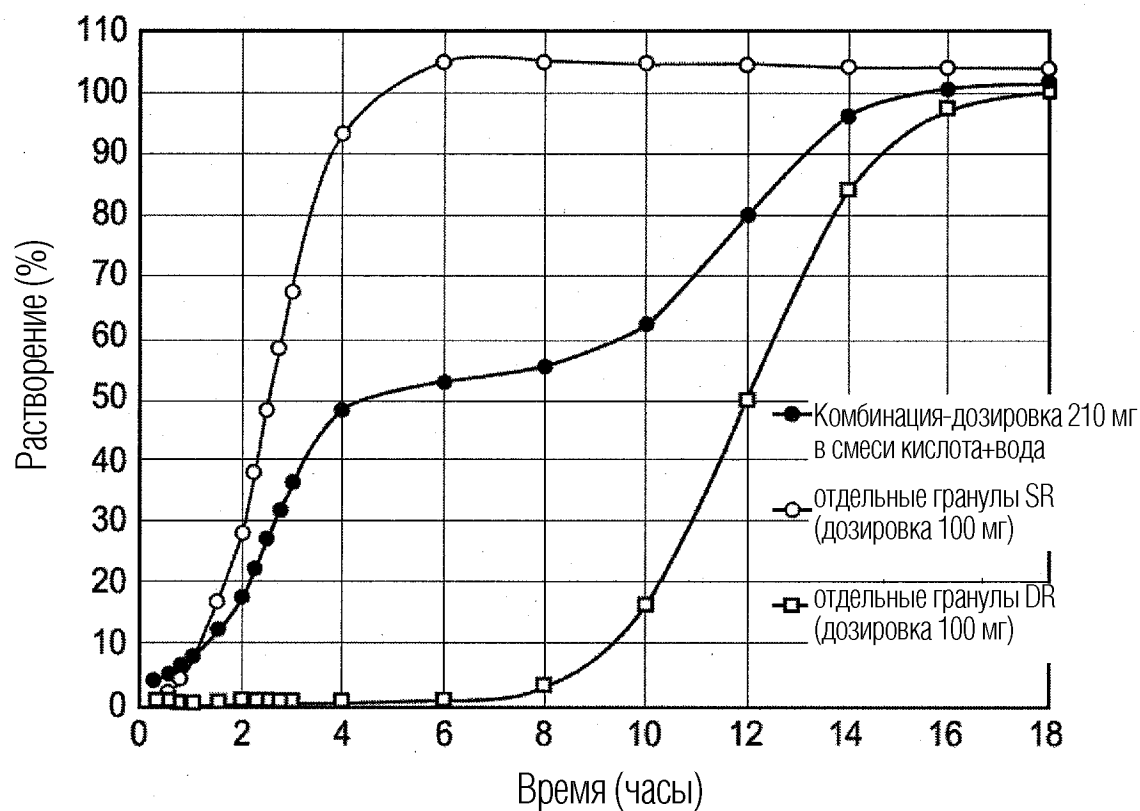
ФИГ. 9



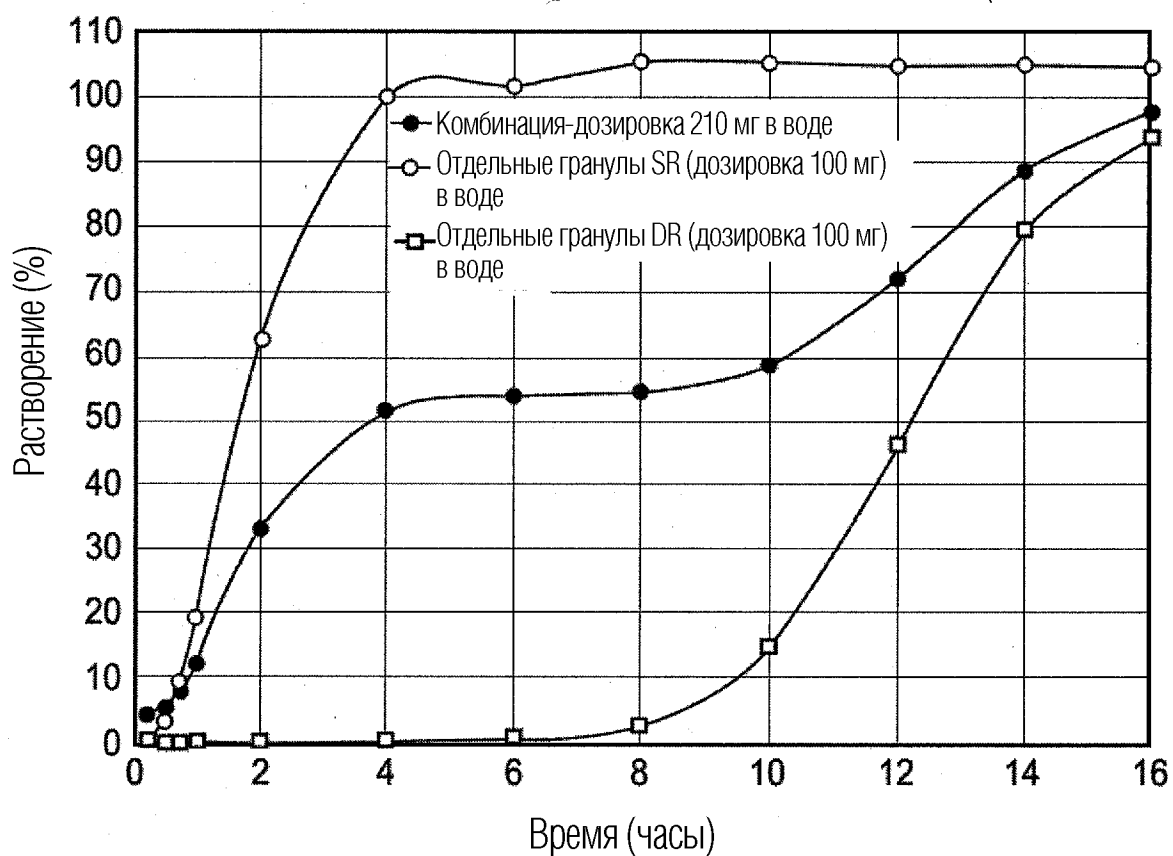
ФИГ. 10



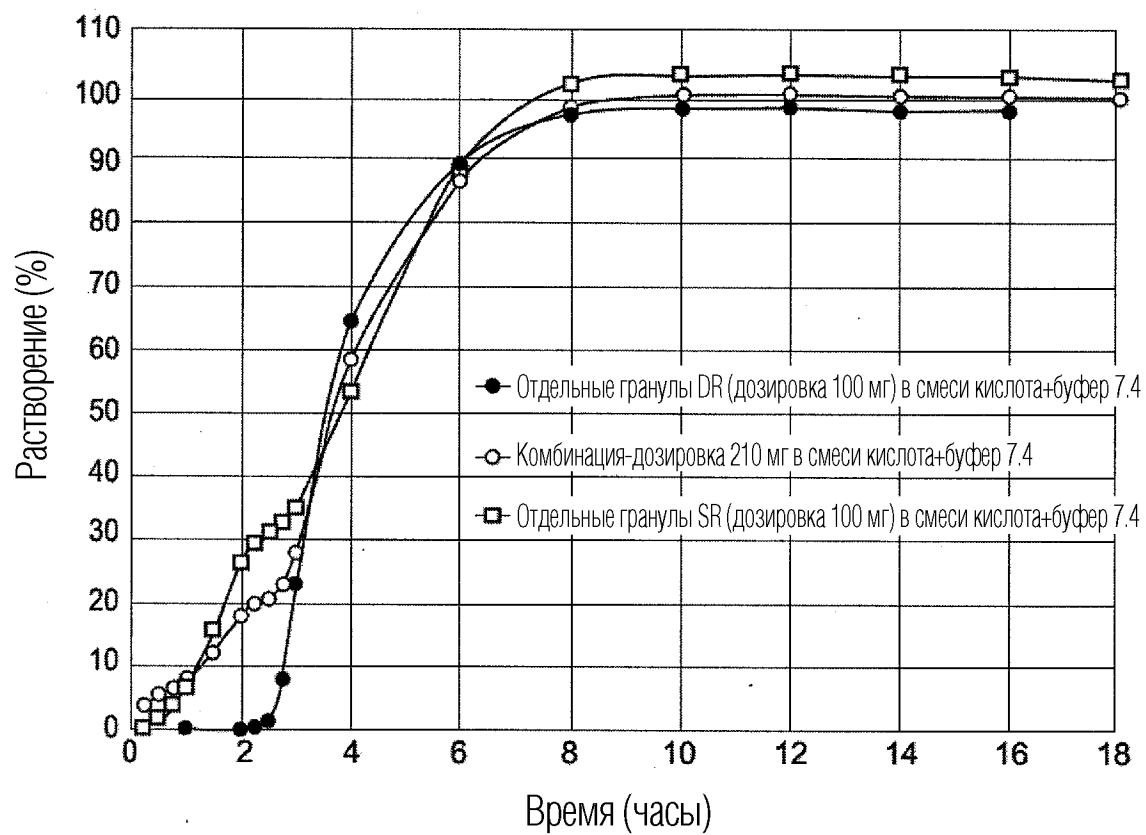
ФИГ. 11



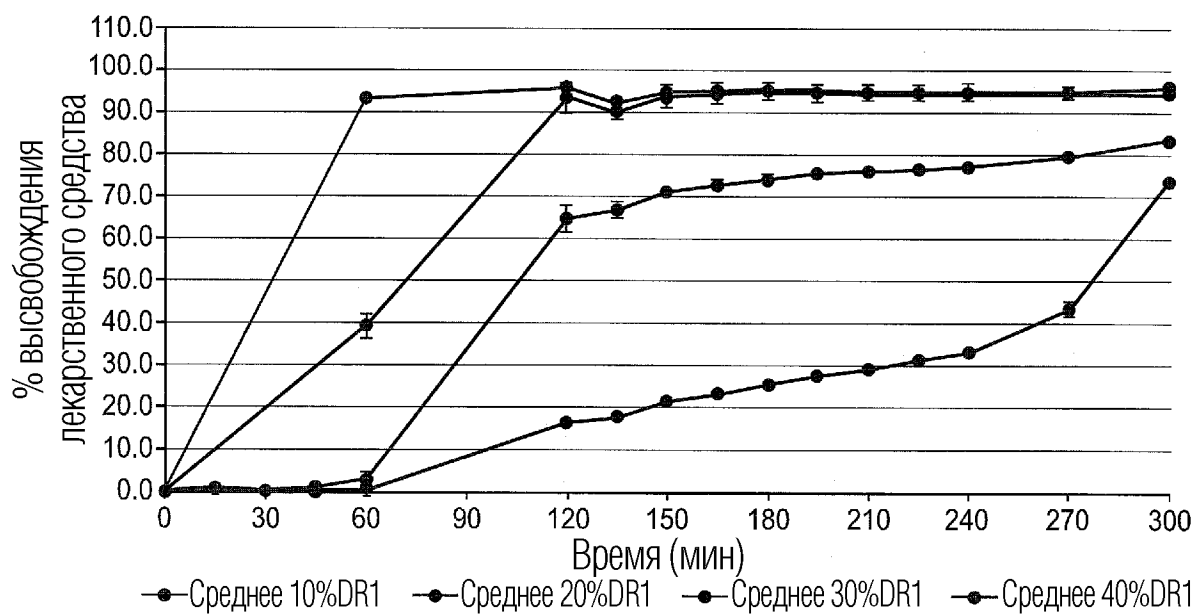
ФИГ. 12



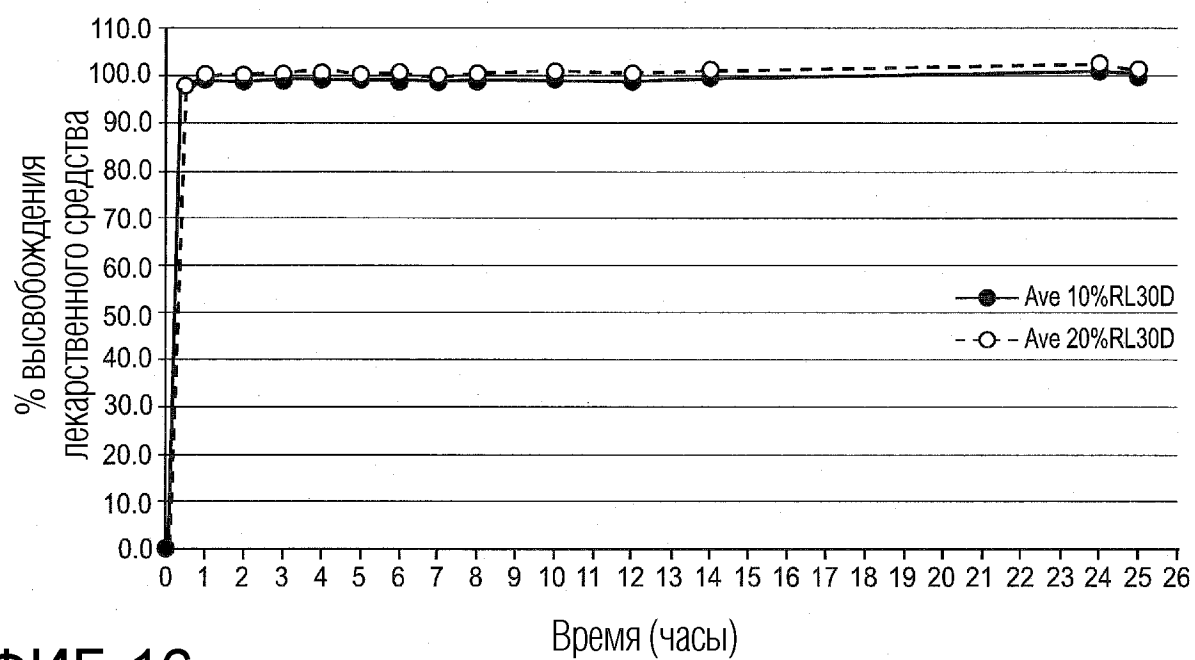
ФИГ. 13



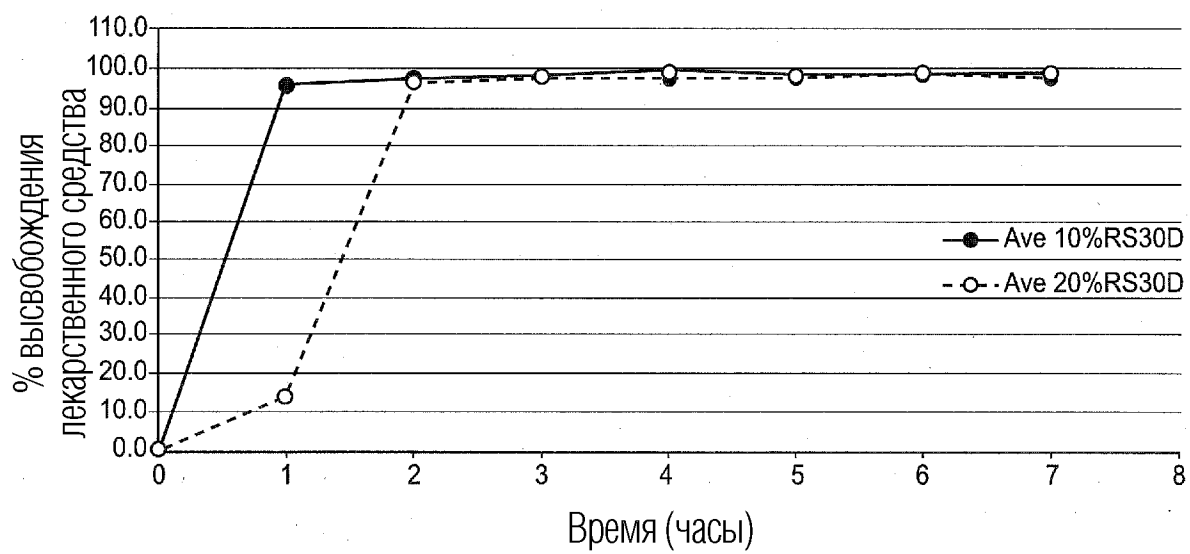
ФИГ. 14



ФИГ. 15

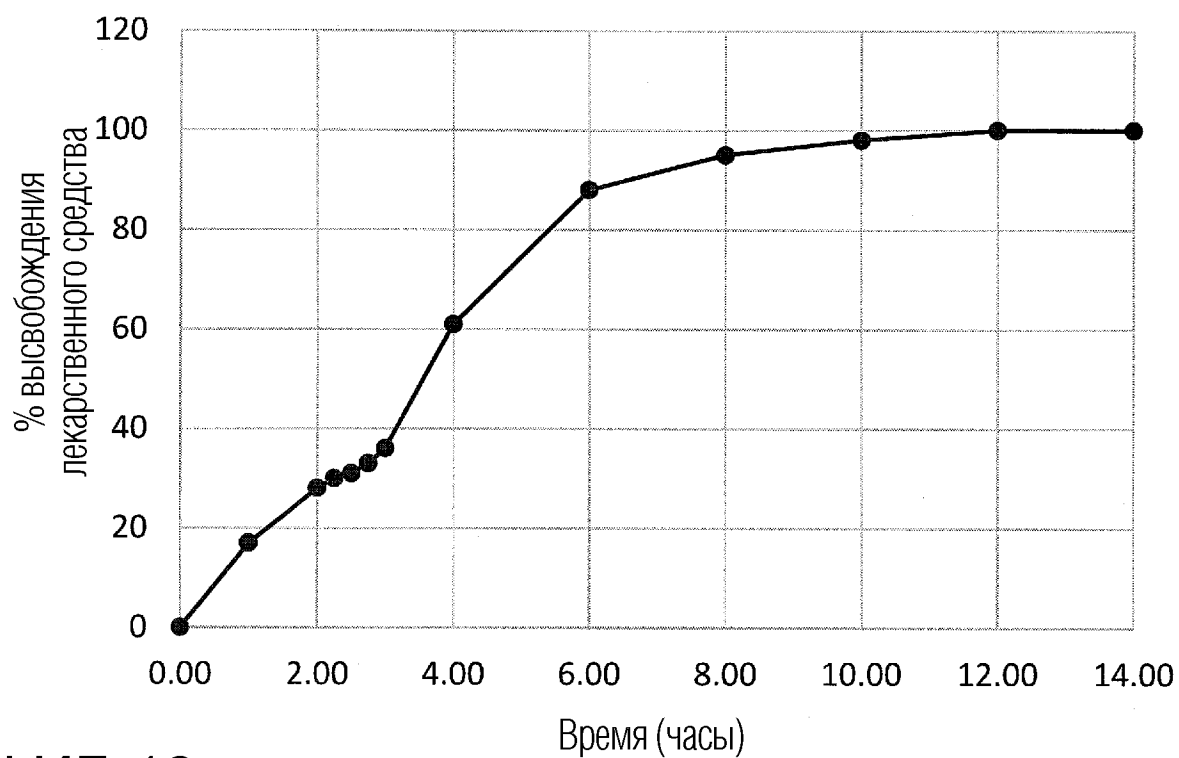


ФИГ. 16

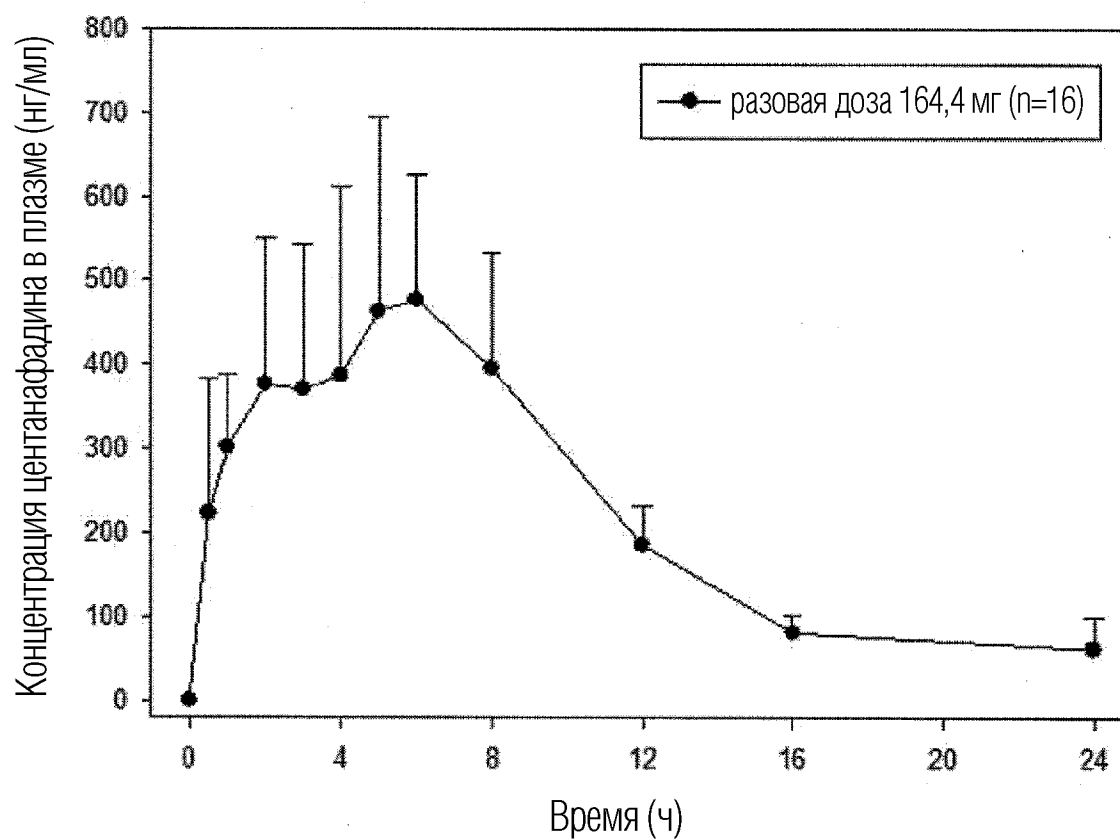


9/11

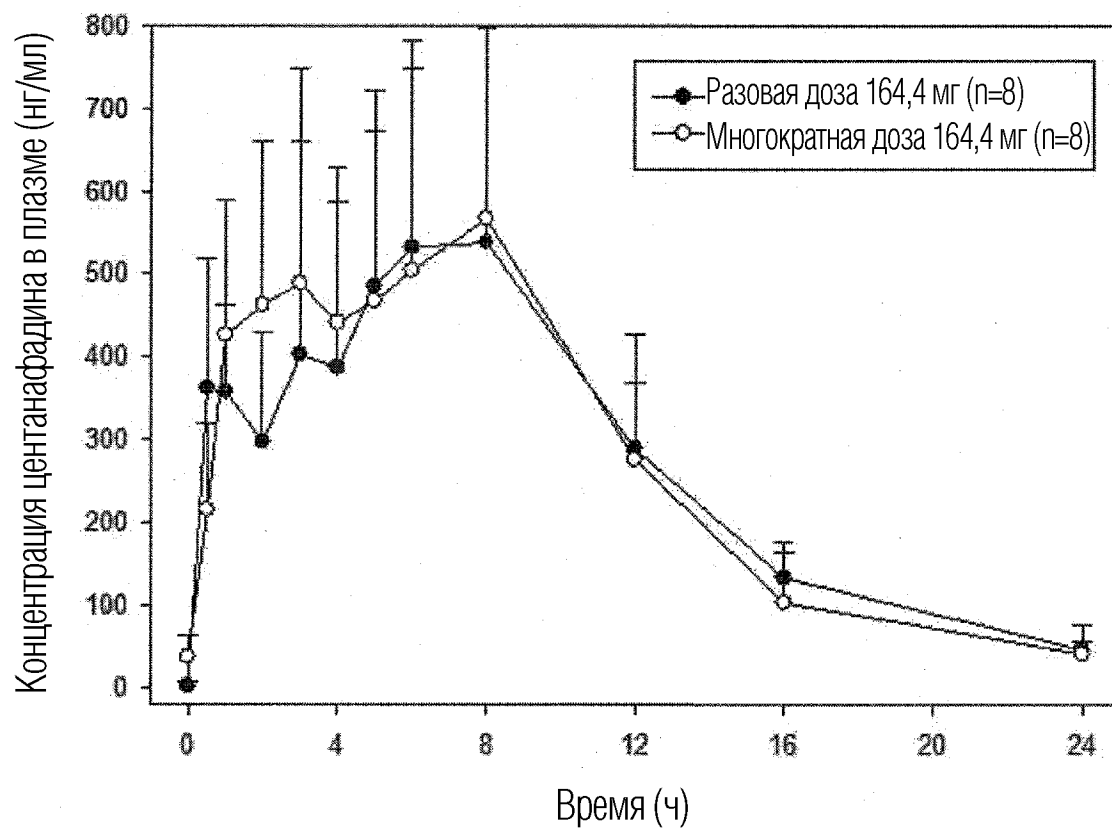
ФИГ. 17



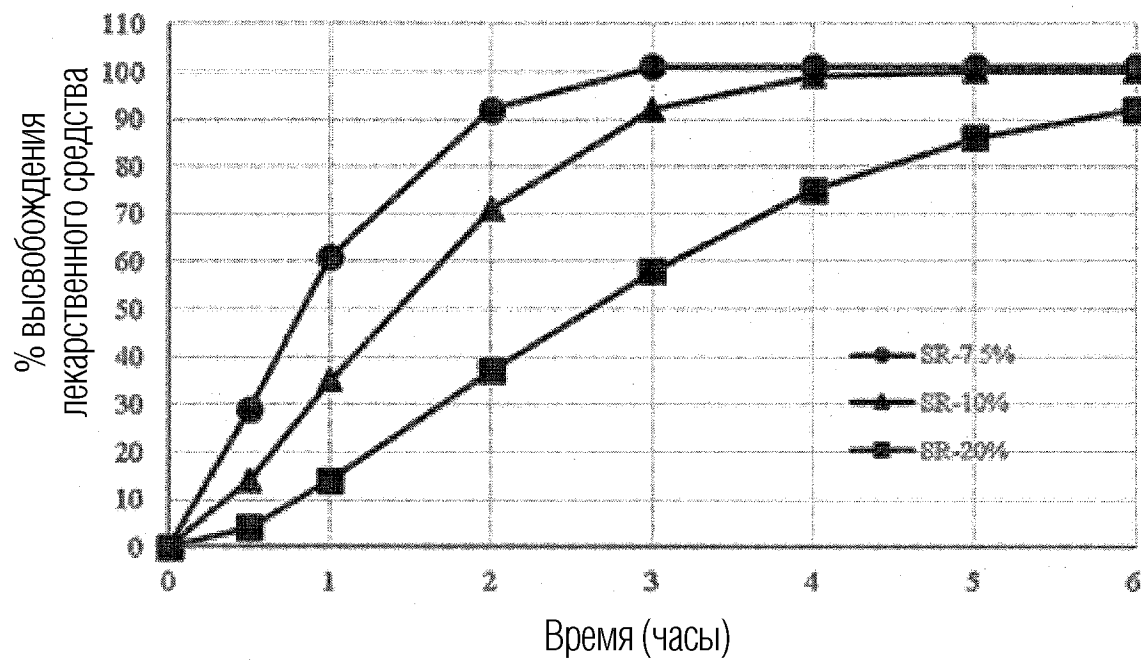
ФИГ. 18



ФИГ. 19



ФИГ. 20



ФИГ. 21

