

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090029** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2020.03.26

(22) Дата подачи заявки  
2018.06.12

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/28* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 25/18* (2006.01)

---

(54) **ТВЕРДАЯ КОМПОЗИЦИЯ КАРИПРАЗИНА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

---

(31) P1700253

(32) 2017.06.13

(33) HU

(86) PCT/HU2018/054227

(87) WO 2018/229641 2018.12.20

(71) Заявитель:  
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:

Конта Мелинда (HU), Суба Едит (RO),  
Дароци Тюдде Беата, Магош Зольтан,  
Райскине Лабош Рамона (HU)

(74) Представитель:

Хмара М.В., Липатова И.И.,  
Новоселова С.В., Дощечкина В.В.,  
Осипов К.В., Пантелеев А.С., Ильмер  
Е.Г. (RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к оральным фармацевтическим композициям для доставки с модифицированным высвобождением карипразина (транс-N-{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-N',N'-диметилмочевины) или его фармацевтически приемлемых солей для приема реже одного раза в сутки. Настоящее изобретение также относится к применению этих композиций в лечении и/или профилактике патологических состояний, которые требуют модуляции допаминовых рецепторов. Настоящее изобретение также относится к способу получения этих фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением.

---

**A1**

**202090029**

**202090029**

**A1**

# ТВЕРДАЯ КОМПОЗИЦИЯ КАРИПРАЗИНА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение обеспечивает оральные фармацевтические композиции и способы доставки с модифицированным высвобождением карипразина (транс-N-{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]-этил]-циклогексил}-N',N'-диметилмочевины) или его фармацевтически приемлемых солей для приема реже одного раза в сутки.

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Карипразин – это частичный агонист допаминовых D3/D2 рецепторов с преимущественным воздействием на D3-рецепторы. В публикации WO 2005/012266 A1 раскрыты карипразин и его фармацевтически приемлемые соли. В этой публикации также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие гидрохлорид или другие фармацевтически приемлемые соли карипразина и их применение в лечении и/или профилактике патологических состояний, которые требуют модуляции допаминовых рецепторов, таких как психозы (например, шизофрения, шизоаффективные расстройства и т.д.), злоупотребление лекарственными средствами (например, алкоголем, кокаином, никотином, опиоидами и т.п.), когнитивные нарушения, сопутствующие шизофрении (включая позитивные симптомы, такие как бред и галлюцинации, негативные симптомы, такие как апатия и социальная изоляция, и когнитивные симптомы, такие как проблемы с вниманием и памятью), когнитивные расстройства от легкой до умеренной степени, деменция, психотические состояния, связанные с деменцией, нарушения пищевого поведения (например, нейрогенная булимия и т.п.), нарушения, связанные с дефицитом внимания, синдром гиперактивности у детей, психотическая депрессия, мания, параноидальные и бредовые расстройства, дискинетические расстройства (например, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, индуцированный нейролептиками, поздние дискинезии), тревожные расстройства, сексуальная дисфункция, нарушения сна, рвота, агрессия, аутизм.

Карипразин образует два клинически значимых метаболита: десметилкарипразин (DCAR; от англ.: desmethyl-cariprazine) и дидесметилкарипразин (DDCAR; от англ.: didesmethyl-cariprazine). Поскольку *in vitro* рецепторный профиль и активность метаболитов сходны с рецепторным профилем и активностью исходного соединения, и связывание с белками плазмы крови и

проникновение в мозг карипразина, DCAR и DDCAR также являются сходными, то содержание в плазме этих молекул прямо отражает их вклад в фармакологическое действие лекарственного средства *in vivo*. Все эти соединения следует рассматривать совместно как активный фармацевтический ингредиент лекарственного средства.

В настоящее время для применения в качестве лекарственного средства доступны только препараты карипразина гидрохлорида с немедленным высвобождением (IR; от англ.: immediate release). В публикации WO 2010/009309 A1 раскрыты стабильные и биодоступные фармацевтические композиции лекарственного средства с немедленным высвобождением. Согласно WO 2009/104739 A1 разработана твердая композиция карипразина гидрохлорида для орального введения в форме новой таблетированной лекарственной формы с немедленным высвобождением. Другие лекарственные формы карипразина гидрохлорида с немедленным высвобождением, в частности – гранулы, мелкие гранулы или порошки, обладающие лучшими характеристиками, описаны в публикации EP 16165247 A1.

Доступное в настоящее время применение твердых лекарственных форм карипразина и его фармацевтически приемлемых солей ограничено ежедневным приемом вследствие их характера немедленного высвобождения. Чем дольше пациентам необходимо принимать лекарственные средства, тем выше потребность в менее частом режиме приема, поскольку эффективная долгосрочная терапия тесно связана с соблюдением большим режимом и схемы лечения, в частности – у пациентов, получающих лечение по поводу различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), в том числе – шизофрении.

В нескольких исследованиях были установлены прямые связи несоблюдения режима лечения с более высокими частотами обострений, повышенным числом повторных госпитализаций, повышенной зависимостью от семьи и системы здравоохранения и утяжелением долгосрочного прогноза и функциональности.

Согласно предшествующему уровню техники, существует несколько механизмов, в целом регулирующих высвобождение лекарственного средства, включающие растворение, фракционирование, диффузию, осмос, набухание, эрозию и таргетинг. [J. Siepmann et al. (eds.), Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery, Advances in Delivery Science and Technology, DOI 10.1007/978-1-4614-0881-9\_2, # Controlled Release Society 2012]. Механизм

регулируемой доставки лекарственного средства зависит от конкретного применения, и некоторые из них могут объединяться и работать совместно или принимать участие на различных стадиях конечного механизма регулирования.

5 На предшествующем уровне техники раскрыто несколько различных механизмов для снижения частоты дозирования антипсихотических лекарственных средств, например – оральные композиции с модифицированным высвобождением и инъекционные композиции пролонгированного действия.

10 В публикации WO 2008/038003 A1 раскрыты оральные фармацевтические композиции с регулируемым высвобождением, содержащие арипипразол. Композиции могут быть составлены как композиция с регулируемой диффузией, композиция с регулируемым растворением, легко используемая композиция, композиция с кишечнорастворимой оболочкой, композиция на основе технологии осмотического насоса, композиция с индикатором несанкционированного вскрытия, композиция с регулируемой эрозией, ионообменная смола или их комбинация.

15 В патенте US 5910319 B1 раскрыты покрытые кишечнорастворимой оболочкой композиции флуоксетина в форме гранул с кишечнорастворимой оболочкой, которые содержат центральную часть, состоящую из флуоксетина и одного или более фармацевтически приемлемых наполнителей, необязательный разделительный слой, содержащий невосстанавливающий сахар и один или более  
20 фармацевтически приемлемых наполнителей, кишечнорастворимый слой, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, и необязательный отделочный слой.

25 Разработка инъекционных антипсихотиков длительного действия (LAI; от англ.: long-acting injectable antipsychotics) – это фармакологическая стратегия для лечения пациентов с шизофренией, у которых возникло обострение из-за несоблюдения режима лечения антипсихотическим препаратом, поскольку LAI антипсихотики вводят посредством инъекции с интервалами от двух до четырех недель, в отличие от ежедневного приема оральных антипсихотиков. Эти антипсихотические средства продают в длительно действующих формах:  
30 арипипразол (Abilify Maintena); арипипразола лауроксил (Aristada), флуфеназин (Prolixin); галоперидол (Haldol); оланзапина памоат (Zyprexa Relprevv); палиперидон (Invega Sustenna, Invega Trinza) и рисперидон (Risperdal Consta).

Кроме известных преимуществ инъекционных антипсихотиков длительного действия, имеется ряд недостатков, которые необходимо учитывать в клинической практике. Некоторые из них являются более значимыми, например – ощущение стигмы, боль в месте инъекции и утечка в подкожные ткани и/или кожу, вызывающая раздражение и повреждения (в частности, в случае маслянистых инъекционных препаратов длительного действия), и более высокие производственные расходы.

Поэтому существует необходимость разработки оральных фармацевтических композиций с отсроченным высвобождением (модифицированным высвобождением) карипразина и его фармацевтически приемлемых солей, которые могли бы обеспечить снижение частоты приема, имели бы значения биодоступности, которые позволили бы принимать эту композицию реже, чем ежедневно, и которые являлись бы эффективным, недорогим и удобным средством для длительной терапии и/или профилактики патологических состояний, перечисленных выше.

Необходима разработка новых композиций, которые позволят вводить большие количества карипразина в форме одной дозы без значительного усиления неблагоприятных эффектов по сравнению с современным стандартным режимом дозирования один раз в сутки препаратов с немедленным высвобождением (IR). Снижение частоты приема обеспечивает значительные фармакоэкономические преимущества перед современным режимом дозирования за счет снижения не прямых расходов человека на лечение (например, за счет сокращения времени медицинских работников, необходимого для контроля приема лекарственных препаратов).

В следующем аспекте необходимо разработать фармацевтические композиции с модифицированным высвобождением, которые соответствовали бы нормативным требованиям относительно «демпинга дозы (сброса дозы)», для повышения приверженности пациента к лечению и снижения побочных эффектов за счет более стабильных уровней препарата в плазме крови, приводящих к более эффективному лечению. Термин «демпинг дозы» относится к быстрому высвобождению всей дозы или значительной фракции дозы за короткий период времени.

Демпинг дозы, являющийся результатом потребления алкогольных напитков одновременно с приемом лекарственного средства, называют «алкоголь-индуцированным демпингом дозы». Специфические популяции людей, например –

люди с ментальными расстройствами, характеризующиеся аномальным социальным поведением, имеют тенденцию обращаться к алкоголю как к средству борьбы с их состояниями. Люди с шизофренией часто имеют дополнительные проблемы с психическим здоровьем, такие как тревожные расстройства, большое депрессивное расстройство или расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Поскольку высвобождение лекарственного препарата модифицировано, демпинг дозы может возникнуть, если нарушена регуляция высвобождения вследствие растворения регулирующего агента в водно-спиртовых жидкостях [Regulatory Considerations for Alcohol-Induced Dose Dumping of Oral Modified-Release Formulations, Pharmaceutical Technology, Volume 38, Issue 10, pp. 40-46]

Поэтому композиция с модифицированным высвобождением должна обеспечивать безопасное применение для пациентов, потребляющих водно-спиртовые жидкости в период лечения.

Кроме того, существует также необходимость обеспечения простых способов приготовления, которые можно было бы масштабировать до промышленного уровня, и производство должно быть экономически целесообразным в течение длительного срока.

В частности, продукт с модифицированным высвобождением способен поддерживать эффективную дозу с точно контролируемой скоростью высвобождения, которая находится в массовом равновесии со скоростью выведения, в соответствии с необходимой терапевтической концентрацией лекарственного препарата в плазме крови без каких-либо побочных эффектов; и он также способен обеспечивать быстрое достижение терапевтической концентрации карипразина в организме и последующее поддержание этой концентрации в течение заданного периода времени.

Задача авторов настоящего изобретения состояла в обеспечении удовлетворительной переносимости и удобного дозирования во время длительного лечения экономически эффективным способом. Хорошо известно, что композиция с модифицированным высвобождением в форме оральной депо-композиции обеспечивает менее частый режим дозирования, и она пригодна для обеспечения благоприятного фармакокинетического профиля. Для обеспечения этого необходимо было тщательно исследовать фармакокинетические свойства лекарственного препарата.

Фармакокинетика описывает, как организм влияет на лекарственный препарат после его введения за счет механизмов всасывания и распределения, а также метаболические изменения вещества в организме и эффекты и способы выведения метаболитов лекарственного препарата. На фармакокинетические свойства химических веществ влияют путь введения и доза введенного лекарственного препарата. Они могут влиять на скорость всасывания. [In Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing & Health Professions. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences. Retrieved December 11, 2008, from <http://www.credoreference.com/entry/6686418>; Jump up ^ Kathleen Knights; Bronwen Bryant (2002). *Pharmacology for Health Professionals*. Amsterdam: Elsevier. ISBN 0-7295-3664-5].

Для разработки оральной фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением необходимо проанализировать физиологию желудочно-кишечного тракта, физико-химические свойства активного вещества, дизайн лекарственной формы, механизм высвобождения лекарственного средства и биологические свойства лекарственного средства.

Для того чтобы лекарственное средство всосалось, необходимо, во-первых, чтобы оно находилось в растворе, и, во-вторых, оно должно быть способно проходить через мембрану, которой в случае орально применяемых лекарственных средств является эпителий желудочно-кишечного тракта.

Во время разработки необходимо учитывать скорость растворения лекарственного средства или других ингредиентов в жидкостях желудочно-кишечного тракта. Известно, что среда в просвете желудочно-кишечного тракта оказывает большое влияние на скорость и степень растворения и всасывания лекарственного средства. Время пребывания системы доставки с модифицированным высвобождением в желудочно-кишечном тракте является ключевым фактором для достижения желаемой биодоступности, и на него влияют время опорожнения желудка и время кишечного транзита.

Растворение – это переход молекул или ионов из твердого состояния в жидкость. Уровень, до которого происходит растворение при определенном комплексе экспериментальных условий, называют растворимостью растворяющегося вещества в растворителе. Соответственно, растворимость вещества – это количество вещества, которое переходит в раствор при установлении равновесия между раствором и избытком (нерастворенного)

вещества. [Pharmaceutics, The science of dosage form design (2002); Chapter 1/p16].  
Всасывание – это перемещение лекарственного средства в кровоток.

5           Время транзита, среди нескольких свойств желудочно-кишечного тракта, может быть высоко вариабельным. Поэтому необходимо выбирать подходящие наполнители для обеспечения желаемого высвобождения и всасывания лекарственного средства.

10           Несколько физиологических факторов, таких как pH в желудочно-кишечном тракте, активность ферментов, скорости желудочного и кишечного транзита, пища или любые заболевания желудочно-кишечного тракта, которые часто влияют на биодоступность лекарственных средств из стандартных оральных лекарственных форм, могут также неблагоприятно влиять на растворение и всасывание лекарственных средств из оральных форм с модифицированным высвобождением. Кроме того, скорость транзита оральных продуктов с модифицированным высвобождением по желудочно-кишечному тракту ограничивает максимальный период, в течение которого можно поддерживать терапевтический ответ после приема одной дозы, примерно 12 часами. Кроме того, следует учитывать продолжительность времени, в течение которого всосавшееся лекарственное средство продолжает проявлять свою терапевтическую активность. [Pharmaceutics, The science of dosage form design (2002); Chapter 20/p294].

20           Кроме того, необходимо также учитывать профиль растворимости активного соединения в различных участках желудочно-кишечного тракта. В частности, pH жидкостей значительно различается в различных участках желудочно-кишечного тракта.

25           Существует естественный градиент pH от кислотности в желудке через слабокислую среду в двенадцатиперстной кишке до по существу нейтральной среды в тонком кишечнике, где pH лежит в диапазоне от 5 до 8. Жидкость в желудке является сильнокислой; определено, что у здоровых людей натощак значение pH лежит в диапазоне от 1 до 3,5, а после потребления пищи желудочный сок забуферивается до менее кислых значений pH. Характерные значения pH в желудке после еды лежат в диапазоне от 3 до 7. Значения pH в кишечнике выше, чем значения pH в желудке, вследствие нейтрализации желудочной кислоты бикарбонатными ионами, секретлируемыми поджелудочной железой в тонкий кишечник. Происходит постепенное повышение pH по длине тонкого кишечника от

двенадцатиперстной кишки к подвздошной кишке [Pharmaceutics, The science of dosage form design (2002); Chapter 16/p224 – p 225].

Все лекарственные средства должны обладать по меньшей мере ограниченной растворимостью в воде для терапевтической эффективности. Соответственно, у относительно нерастворимых соединений может проявляться нестабильное или неполное всасывание, и может быть целесообразным использование более растворимых солей или других химических производных. Растворимость, и в частности – уровень насыщения в носителе, также может быть важной для всасывания лекарственных средств, уже находящихся в растворе в жидких лекарственных формах, поскольку в желудочно-кишечном тракте может происходить их выпадение в осадок, и биодоступность может модифицироваться. Растворимость кислотных или щелочных соединений является рН-зависимой, и она может изменяться при образовании солевых форм, поскольку различные соли обладают различной равновесной растворимостью. Однако на растворимость солей сильных кислот изменения рН влияют в меньшей степени, чем на растворимость солей слабых кислот. В последнем случае, при снижении рН соль гидролизуется в степени, зависимой от рН и  $pK_a$ , что приводит к снижению растворимости. Сниженная растворимость может также наблюдаться у слабо растворимых солей лекарственных средств вследствие влияния общего иона. Если один из имеющихся ионов добавляют в форме других, более растворимых в воде солей, то может быть превышено произведение растворимости, и часть лекарственного средства выпадет в осадок [Pharmaceutics, The science of dosage form design; (2002) Chapter 1/p7].

Если рН раствора слабокислого лекарственного средства или соли такого лекарственного средства снижается, то увеличивается доля неионизированных молекул кислоты в растворе. Поэтому может выпасть осадок, так как растворимость неионизированных молекул ниже, чем ионизированной формы. Наоборот, в случае растворов слабощелочных лекарственных средств или их солей выпадению осадка способствует повышение рН. Эта связь между рН и растворимостью ионизированных растворенных веществ крайне важна в отношении ионизации слабых кислотных и слабощелочных лекарственных средств, поскольку они проходят через желудочно-кишечный тракт и испытывают изменения рН в диапазоне от примерно 1 до примерно 8. Это будет влиять на степень ионизации молекул лекарственного средства, которая, в свою очередь, влияет на растворимость и способность к всасыванию. [Pharmaceutics, The science of dosage form design (2002); Chapter 1/p27].

Соли образуются, если соединение, ионизированное в растворе, вступает в сильное ионное взаимодействие с противоположно заряженным противоионом, которое приводит к кристаллизации солевой формы. Все кислые и щелочные соединения могут принимать участие в образовании соли.

5 Образование солей обеспечивает много преимуществ для фармацевтических продуктов, поскольку оно может улучшать растворимость, скорость растворения, проницаемость и эффективность лекарственного средства. Основной задачей образования соли является повышение содержания лекарственного средства в растворе. Солевые формы лекарственных средств  
10 оказывают значительное влияние на физико-химические свойства лекарственного средства, влияя на его качество, безопасность и эффективность. Важно, что различные солевые формы редко изменяют фармакологические свойства лекарственного средства. При снижении pH общая концентрация слабого основания увеличивается, тогда как в случае слабой кислоты она растет с повышением pH.

15 Соли карипразина являются очень хорошо растворимыми в кислой среде. Однако лекарственные средства, растворимые в кислой среде, могут быть практически нерастворимыми в нейтральной или щелочной среде. Это соответствует факту, состоящему в том, что карипразина гидрохлорид имеет растворимость, равную 3,258 мг/мл при pH 1, и растворимость, равную 0,001 мг/мл  
20 при pH 7. Согласно результатам исследования растворимости, карипразина гидрохлорид обладает наилучшей растворимостью при значении pH, примерно равном 3. Значения, измеренные при 37°C, демонстрируют pH-зависимый характер растворимости карипразина гидрохлорида.

Таблица 1

25 Зависимость растворимости карипразина гидрохлорида от pH при 37°C

pH	Растворимость [мг/мл]	pH	Растворимость [мг/мл]
1	3,2579	5	0,3510
2	8,9336	5,5	0,1488
3	11,0321	6	0,0188
4	3,2303	7	0,0013

Профиль растворения композиций с немедленным высвобождением (описан в Примере 4) соответствует растворимости карипразина гидрохлорида, так как при

рН выше 5,5 растворение лекарственного средства значительно снижается. Более того, присутствие поверхностно-активных веществ в биорелевантной растворяющей среде – которая имитирует жидкости в кишечнике до (кишечная жидкость, имитирующая состояние натощак (FaSSIF; от англ.: Fasted-State Simulated Intestinal Fluid)) и после (FeSSIF; от англ.: Fed-State Simulated Intestinal Fluid) приема пищи – не увеличивало растворение карипразина при высоких значениях рН (см. Таблицы 2 и 3).

Таблица 2

Профиль растворения карипразина в капсулах по 2,5 мг с немедленным высвобождением

10

Карипразин, капсулы по 2,5 мг с немедленным высвобождением (№ партии 0A05)	Скорость растворения (%)			
	5	10	15	30
Время (мин)	5	10	15	30
0,001N HCl	52	98	101	102
Буфер, рН = 4,5	47	93	96	97
Буфер, рН = 5,0	43	92	96	97
Буфер, рН = 5,5	38	82	86	88
Буфер, рН = 6,0	27	71	79	87
Буфер, рН = 6,8	11	28	35	47
Буфер, рН = 6,8, FeSSIF	56	82	84	87
Буфер, рН = 6,8, FaSSIF	12	48	56	64

Таблица 3

Профиль растворения карипразина в капсулах по 25 мг с немедленным высвобождением

Карипразин, капсулы по 25 мг с немедленным высвобождением (№ партии 0A04)	Скорость растворения (%)			
	5	10	15	30
Время (мин)	5	10	15	30
0,001N HCl	51	92	94	94
Буфер, pH = 4,5	57	88	90	92
Буфер, pH = 5,0	53	86	88	89
Буфер, pH = 5,5	42	80	83	89
Буфер, pH = 6,0	30	60	65	67
Буфер, pH = 6,8	3	7	8	12
Буфер, pH = 6,8, FeSSIF*	35	61	62	67
Буфер, pH = 6,8, FaSSIF*	16	27	31	34

5 Соответственно, очевидно, что невозможно получить композиции, обеспечивающие соответствующее регулирование высвобождения лекарственного средства на всей длине желудочно-кишечного тракта.

10 Растворимость – это фактор, который прежде всего определяет биодоступность карипразина, поскольку он обладает высокой проницаемостью согласно исследованиям Caco-2. В Caco-2 модели всасывания лекарственных средств расчетные коэффициенты проницаемости карипразина в прямом и обратном направлениях были равны  $26,4 \cdot 10^{-6}$  см/с и  $51,2 \cdot 10^{-6}$  см/с, соответственно (отношение проницаемостей в различных направлениях (PDR; от англ.: permeability directional ratio): 1,9) (Artursson P & Karlsson J (1991). "Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells". Biochem Biophys Res Comm 175 (3): 880–5 и собственные данные).

15 Соответственно, очевидно, что характеристики высвобождения можно модифицировать за счет состава композиции, и они очень сильно зависят от  
20 профиля растворимости активного вещества.

Поэтому предполагается, что высвобождение лекарственного средства карипразина гидрохлорида из стандартных систем, содержащих только рН-независимые набухающие полимеры, будет гораздо более быстрым в желудке, по сравнению со значительно более медленным или даже неполным высвобождением лекарственного средства в тонком кишечнике и толстой кишке.

Чтобы найти подходящую систему доставки для карипразина и его фармацевтически приемлемых солей, приготовили и исследовали ряд композиций.

Соответственно, задачей настоящего исследования является обеспечение оральных фармацевтических композиций, содержащих соли карипразина совместно по меньшей мере с одним модифицирующим высвобождение агентом, подходящим для снижения  $C_{max}$  и поддержания значений площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC; от англ.: area under the curve) в пределах диапазона эффективных и переносимых терапевтических суточных доз с целью получения более длительного эффекта при желаемой частоте приема независимо от местоположения высвобождения лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения проиллюстрирован примером в прилагаемых графических материалах, в которых одинаковые ссылочные номера обозначают одинаковые или сходные элементы, и где:

Фиг. 1 иллюстрирует средние концентрации карипразина в плазме крови (в пг/мл) после однократного орального приема IR, PR A и PR B композиций согласно Примеру 13.

Фиг. 2 иллюстрирует модели в стационарном режиме концентраций карипразина после орального приема 6 мг PR B через каждые 4 суток согласно Примеру 14.

Фиг. 3 иллюстрирует модели в стационарном режиме концентраций карипразина после орального приема 10,5 мг PR B через каждые 7 суток согласно Примеру 14.

Фиг. 4 иллюстрирует модели в стационарном режиме концентраций карипразина после орального приема 12 мг PR В через каждые 4 суток согласно Примеру 14.

5 Фиг. 5 иллюстрирует модели в стационарном режиме концентраций карипразина после орального приема 18 мг PR В через каждые 4 суток согласно Примеру 14.

Фиг. 6 иллюстрирует модели в стационарном режиме концентраций карипразина после орального приема 21 мг PR В через каждые 14 суток согласно Примеру 14.

10 Фиг. 7 иллюстрирует модели в стационарном режиме концентраций карипразина после орального приема 24 мг PR В через каждые 4 суток согласно Примеру 14.

15 Фиг. 8 иллюстрирует модели в стационарном режиме концентраций карипразина после орального приема 42 мг PR В через каждые 7 суток согласно Примеру 14.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соли карипразина очень хорошо растворимы в кислой среде, и согласно предшествующему уровню техники известно, что модуляция pH микросреды или повышение растворимости важны для обеспечения полного растворения активных ингредиентов, характеризующихся pH-зависимой растворимостью, из фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением. Однако во время исследований неожиданно было обнаружено, что эти сложные способы являются абсолютно ненужными, и простые матричные таблетированные композиции обеспечивают благоприятный фармакокинетический профиль, поскольку они способны снижать  $C_{\max}$  и поддерживать значения AUC в пределах диапазона эффективных и переносимых терапевтических суточных доз.

Настоящее изобретение относится к пригодным для орального приема твердым фармацевтическим композициям для модифицированного высвобождения карипразина или его фармацевтически приемлемых солей, причем композиция содержит терапевтически эффективное количество карипразина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один модифицирующий высвобождение агент.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, определенным выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтических композиций  
5 реже одного раза в сутки.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, определенным выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение  
10 фармацевтических композиций реже одного раза в сутки.

Настоящее изобретение также относится к способу приготовления фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением, определенных выше, в различных лекарственных формах, причем композиции получают стандартными способами, известными в данной области техники, включая  
15 прямое прессование с получением таблеток и необязательное нанесение покрытия на таблетки; гранулирование в псевдооживленном слое с последующим прессованием; и экструзию и сферонизацию ингредиентов и последующую загрузку полученных сфер в капсулы.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем способ включает прием фармацевтических композиций, определенных выше.  
20

#### СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает пригодные для орального приема твердые фармацевтические композиции для модифицированного высвобождения карипразина и его фармацевтически приемлемых солей, предназначенные для  
25 лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, которые содержат терапевтически эффективное количество активного ингредиента и по меньшей мере один модифицирующий  
30 высвобождение агент.

В частности, изобретение относится к пригодным для орального приема твердым фармацевтическим композициям для модифицированного высвобождения

карипразина и его фармацевтически приемлемых солей, причем композиция содержит терапевтически эффективное количество карипразина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один модифицирующий высвобождение агент, пригодный для снижения  $C_{max}$  и поддержания значений AUC в пределах диапазона эффективных и переносимых терапевтических суточных доз с целью обеспечения пролонгированного действия при желаемой частоте применения независимо от местоположения высвобождения лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, содержащую от примерно 1,5 мг до примерно 84 мг, в том числе – примерно 1,5 мг, примерно 3 мг, примерно 4,5 мг, примерно 6 мг, примерно 9 мг, примерно 10,5 мг, примерно 12 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 21 мг, примерно 24 мг, примерно 27 мг, примерно 30 мг, примерно 31,5 мг, примерно 42 мг, примерно 60 мг, примерно 63 мг или примерно 84 мг, карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, содержащую от примерно 1,5 мг до примерно 31,5 мг, в том числе – примерно 1,5 мг, примерно 3 мг, примерно 4,5 мг, примерно 6 мг, примерно 9 мг, примерно 10,5 мг, примерно 12 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 21 мг, примерно 24 мг, примерно 27 мг, примерно 30 мг или примерно 31,5 мг, карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

В особо предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, содержащую от примерно 1,5 мг до примерно 24 мг, в том числе – примерно 1,5 мг, примерно 3 мг, примерно 4,5 мг, примерно 6 мг, примерно 9 мг, примерно 10,5 мг, примерно 12 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 21 мг или примерно 24 мг, карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, содержащую от примерно 1,5 мг до примерно 12 мг, в том числе – примерно 1,5 мг, примерно 3 мг, примерно 4,5 мг, примерно 6 мг, примерно 9 мг, примерно 10,5 мг или примерно 12 мг, карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит более 1,5 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

5 В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит не более 84 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

10 В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, содержащую от примерно 6 мг до примерно 30 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, содержащую от примерно 6 мг до примерно 24 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

15 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, содержащую от примерно 1,5 мг до примерно 84 мг карипразина в форме гидрохлоридной соли.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, содержащую от примерно 6 мг до примерно 30 мг карипразина в форме гидрохлоридной соли.

20 В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, содержащую от примерно 6 мг до примерно 24 мг карипразина в форме гидрохлоридной соли.

25 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемую соль карипразина, выбранную из группы, содержащей соль хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, бромистоводородной кислоты, бензойной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, салициловой кислоты,  
30 миндальной кислоты и угольной кислоты.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит фармацевтически

приемлемую соль карипразина, выбранную из группы, содержащей соль хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты и метансульфоновой кислоты.

5 В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит карипразина гидрохлорид.

10 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один модифицирующий высвобождающий агент, выбранный из группы, содержащей гидрофильные и гидрофобные полимеры.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит в качестве модифицирующего высвобождающего агента по меньшей мере один гидрофильный полимер.

15 В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит в качестве модифицирующего высвобождающего агента по меньшей мере один полимер на основе целлюлозы.

20 В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит в качестве модифицирующего высвобождающего агента по меньшей мере один полимер на основе целлюлозы, например – гидроксикалцеллюлозы, выбранной из группы, содержащей гидроксипропилцеллюлозу (НРС; от англ.: hydroxypropyl cellulose), гидроксипропилцеллюлозу (НЕС; от англ.: hydroxyethyl cellulose),  
25 гидроксиметилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС; от англ.: hydroxypropyl methylcellulose), карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу.

30 В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит в качестве модифицирующего высвобождающего агента по меньшей мере один полимер на основе целлюлозы, например – гидроксикалцеллюлозы, выбранной из группы, содержащей гидроксипропилцеллюлозу (НРС), гидроксипропилцеллюлозу (НЕС), гидроксиметилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС).

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит в качестве модифицирующего высвобождение агента по меньшей мере один гидрофобный полимер.

5 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит от примерно 15 масс. % до примерно 75 масс. % по меньшей мере одного модифицирующего высвобождение агента.

10 В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит от примерно 25 масс. % до примерно 65 масс. % по меньшей мере одного модифицирующего высвобождение агента.

15 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция, определенная выше, дополнительно содержит другие наполнители, по отдельности или в любой комбинации, выбранные из группы разбавителей, смазывающих веществ, газообразующих компонентов, связующих, средств, способствующих гранулированию, пленкообразователей и скользящих веществ.

20 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения и включает, но не ограничивается этим, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, микросферы, пеллеты и шарики.

25 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая обеспечивает профиль растворения, в котором от примерно 25% до примерно 70% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 4 часов, от примерно 45% до примерно 100% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 8 часов и от примерно 65% до примерно 100% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 12 часов.

30 В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая обеспечивает профиль растворения, в котором от примерно 30% до примерно 65% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 4 часов, от

примерно 50% до примерно 95% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 8 часов и от примерно 70% до примерно 100% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 12 часов.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая обеспечивает профиль растворения, в котором от примерно 35% до примерно 60% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 4 часов, от примерно 55% до примерно 90% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 8 часов и от примерно 75% до примерно 100% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 12 часов.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, определенная выше, демонстрирует значение AUC карипразина после орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 60% до примерно 145% от значения AUC, достигаемого при использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в эквивалентной дозе.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, определенная выше, демонстрирует значение AUC карипразина после орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 70% до примерно 135% от значения AUC, достигаемого при использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в эквивалентной дозе.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, определенная выше, демонстрирует значение AUC карипразина после орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 80% до примерно 125% от значения AUC, достигаемого при использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в эквивалентной дозе.

В другом более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, определенная выше, демонстрирует значение AUC карипразина после орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 90% до примерно 115% от значения AUC, достигаемого при

использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в эквивалентной дозе.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, определенная выше, демонстрирует значение AUC карипразина после орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 95% до примерно 105% от значения AUC, достигаемого при использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в эквивалентной дозе.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая обеспечивает фармакокинетический (PK; от англ.: pharmacokinetic) профиль у человека после орального введения, в котором  $C_{max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 40% от  $C_{max}$ , полученной при использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем PK профиль получен в PK эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем PK профиль основан на концентрациях в плазме крови суммы исходного карипразина и дес- и дидесметилкарипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая обеспечивает PK профиль у человека после орального введения, в котором  $C_{max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 35% от  $C_{max}$ , полученной при использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем PK профиль получен в PK эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем PK профиль основан на концентрациях в плазме крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая

обеспечивает РК профиль у человека после орального введения, в котором  $C_{max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 30% от  $C_{max}$ , полученной при использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем РК

5 профиль получен в РК эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем РК профиль основан на концентрациях в плазме крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

10 В следующем более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая обеспечивает РК профиль у человека после орального введения, в котором  $C_{max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 25% от  $C_{max}$ , полученной при

15 использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем РК профиль получен в РК эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем РК профиль основан на концентрациях в плазме

20 крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

В следующем более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая обеспечивает РК профиль у человека после орального введения, в котором  $C_{max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 20% от  $C_{max}$ , полученной при

25 использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем РК профиль получен в РК эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем РК профиль основан на концентрациях в плазме

30 крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая обеспечивает РК профиль у человека после орального введения, в котором

$C_{\max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 15% от  $C_{\max}$ , полученной при использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем РК профиль получен в РК эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем РК профиль основан на концентрациях в плазме крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей карипразин, которая обеспечивает РК профиль, в котором отношение  $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$  лежит в диапазоне от  $0,05 \text{ ч}^{-1}$  до  $0,20 \text{ ч}^{-1}$ , например – в диапазоне от  $0,08 \text{ ч}^{-1}$  до  $0,17 \text{ ч}^{-1}$  или от  $0,10 \text{ ч}^{-1}$  до  $0,15 \text{ ч}^{-1}$ ; причем РК профиль получен в РК эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем РК профиль основан на концентрациях в плазме крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, определенным выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включают введение фармацевтических композиций реже одного раза в сутки.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включают введение фармацевтической композиции один раз за период, лежащий в диапазоне от 2 суток до 14 суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включают введение фармацевтической композиции через каждые двое суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включают введение фармацевтической композиции через каждые 5 трое суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включают введение фармацевтической композиции через каждые 10 четверо суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включают введение фармацевтической композиции через каждые 15 семь суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включают введение фармацевтической композиции через каждые 20 десять суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включают введение фармацевтической композиции через каждые 25 четырнадцать суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний,

требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем фармацевтическая композиция разделена на от 2 до 15 доз для приема в течение месяца.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем фармацевтическая композиция разделена на две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать доз для приема в течение месяца.

10 В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, таких как психозы (например, шизофрения, шизоаффективные расстройства и т.д.), злоупотребление лекарственными  
15 средствами (например, алкоголем, кокаином, никотином, опиоидами и т.п.), когнитивные нарушения, сопутствующие шизофрении (включая позитивные симптомы, такие как бред и галлюцинации, негативные симптомы, такие как апатия и социальная изоляция, и когнитивные симптомы, такие как проблемы с вниманием и памятью), когнитивные расстройства от легкой до умеренной степени, деменция,  
20 психотические состояния, связанные с деменцией, нарушения пищевого поведения (например, нейрогенная булимия и т.п.), нарушения, связанные с дефицитом внимания, синдром гиперактивности у детей, психотическая депрессия, мания, параноидальные и бредовые расстройства, дискинетические расстройства (например, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, индуцированный нейролептиками,  
25 поздние дискинезии), тревожные расстройства, сексуальная дисфункция, нарушения сна, рвота, агрессия и аутизм.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, определенную выше, для применения в лечении и/или профилактике шизофрении и/или мании.

30 Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтических композиций реже одного раза в сутки.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтических композиций один раз за период, лежащий в диапазоне от 2 суток до 14 суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтических композиций через каждые двое суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтических композиций через каждые трое суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтических композиций через каждые четверо суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтических композиций через каждые семь суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции,

определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтических композиций через каждые десять суток.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение  
10 фармацевтических композиций через каждые четырнадцать суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых  
15 рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение медикамента, разделенного на от 2 до 15 доз для приема в течение месяца.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, определенной выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых  
20 рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение медикамента, разделенного на две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать доз для приема в течение месяца.

25 В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций, определенных выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, таких как психозы (например, шизофрения, шизоаффективные расстройства и т.д.), злоупотребление  
30 лекарственными средствами (например, алкоголем, кокаином, никотином, опиоидами и т.п.), когнитивные нарушения, сопутствующие шизофрении (включая позитивные симптомы, такие как бред и галлюцинации, негативные симптомы, такие как апатия и социальная изоляция, и когнитивные симптомы, такие как проблемы с вниманием и памятью), когнитивные расстройства от легкой до умеренной степени,

деменция, психотические состояния, связанные с деменцией, нарушения пищевого поведения (например, нейрогенная булимия и т.п.), нарушения, связанные с дефицитом внимания, синдром гиперактивности у детей, психотическая депрессия, мания, параноидальные и бредовые расстройства, дискинетические расстройства (например, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, индуцированный нейролептиками, поздние дискинезии), тревожные расстройства, сексуальная дисфункция, нарушения сна, рвота, агрессия и аутизм.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций, определенных выше, для производства медикамента для лечения и/или профилактики шизофрении и/или мании.

Настоящее изобретение также относится к способу приготовления фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением, определенных выше, в различных лекарственных формах, причем композиции получают стандартными способами, известными в данной области техники, включая прямое прессование ингредиентов с получением таблеток и необязательное нанесение покрытия на таблетки; гранулирование в псевдооживленном слое с последующим прессованием; и экструзию и сферонизацию ингредиентов и последующую загрузку полученных сфер в капсулы.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением, определенных выше, включающий стадии:

- a) смешивания карипразина с подходящими наполнителями и
- b) прямого прессования смеси с получением таблеток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением, определенных выше, включающий стадии:

- a) смешивания карипразина с подходящими наполнителями в оборудовании с псевдооживленным слоем;
- b) распыления в смесь подходящего наполнителя, растворенного в подходящем растворителе;

- c) сушки гранул;
- d) нанесения на гранулы покрытия из подходящего наполнителя;
- e) смешивания гранул с подходящими наполнителями, и
- f) прессования полученной смеси с получением таблеток.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением, определенных выше, включающий стадии:

- a) смешивания карипразина с подходящими наполнителями;
- b) увлажнения полученной смеси;

10 c) формования агломерата цилиндрической формы посредством экструзии;

d) дробления и округления экструдата до круглых сфер посредством сферонизации;

- e) сушки полученных сфер; и
- f) загрузки сфер в подходящие капсулы.

15 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем способ включает прием фармацевтических композиций, определенных выше, нуждающимся в них пациентом реже одного раза в сутки.

20 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем способ включает введение фармацевтических композиций, определенных выше, один раз за период, лежащий в диапазоне от 2 суток до 14 суток.

25 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем способ включает введение фармацевтических композиций, определенных выше, через каждые двое суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем способ включает введение фармацевтических композиций, определенных выше, через каждые трое суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем способ включает введение фармацевтических композиций, определенных выше, через каждые четверо суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем способ включает введение фармацевтических композиций, определенных выше, через каждые семь суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем способ включает введение фармацевтических композиций, определенных выше, через каждые десять суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем способ включает введение фармацевтических композиций, определенных выше, через каждые четырнадцать суток.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем фармацевтическая композиция разделена на от 2 до 15 доз для приема в течение месяца.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, причем

фармацевтическая композиция разделена на две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать доз для приема в течение месяца.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение  
5 обеспечивает способ лечения пациента, страдающего патологическими  
состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, такими как  
психозы (например, шизофрения, шизоаффективные расстройства и т.д.),  
злоупотребление лекарственными средствами (например, алкоголем, кокаином,  
никотином, опиоидами и т.п.), когнитивные нарушения, сопутствующие шизофрении  
10 (включая позитивные симптомы, такие как бред и галлюцинации, негативные  
симптомы, такие как апатия и социальная изоляция, и когнитивные симптомы, такие  
как проблемы с вниманием и памятью), когнитивные расстройства от легкой до  
умеренной степени, деменция, психотические состояния, связанные с деменцией,  
нарушения пищевого поведения (например, нейрогенная булимия и т.п.),  
15 нарушения, связанные с дефицитом внимания, синдром гиперактивности у детей,  
психотическая депрессия, мания, параноидальные и бредовые расстройства,  
дискинетические расстройства (например, болезнь Паркинсона, паркинсонизм,  
индуцированный нейролептиками, поздние дискинезии), тревожные расстройства,  
сексуальная дисфункция, нарушения сна, рвота, агрессия и аутизм.

20 В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение  
обеспечивает способ лечения пациента, страдающего шизофренией и/или манией.

Если в данной публикации не указано иное, термин «фармацевтически  
приемлемые соли» относится к солям, полученным посредством реакции основного  
соединения, функционирующего в качестве основания, с неорганической или  
25 органической кислотой с образованием соли, например – к солям  
хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты,  
метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты,  
малеиновой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты,  
бромистоводородной кислоты, бензойной кислоты, винной кислоты, фумаровой  
30 кислоты, салициловой кислоты, миндальной кислоты и угольной кислоты.  
Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, в которых основное  
соединение функционирует в качестве кислоты и реагирует с подходящим  
основанием с образованием, например, солей натрия, калия, кальция, магния,  
аммония и холина. Специалистам в данной области техники также будет понятно,

что кислотнo-аддитивные соли могут быть получены посредством реакции соединений с соответствующей неорганической или органической кислотой с использованием различных известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов могут быть получены посредством реакции соединений по настоящему изобретению с соответствующим основанием с использованием различных известных способов.

Кроме того, некоторые соли кислот можно получить посредством реакции с неорганическими или органическими кислотами, а именно – ацетаты, адипаты, цитраты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бутираты, камфораты, диглюконаты, циклопентанпропионаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, фумараты, гидробромиды, гидроиодиды, 2-гидрокси-этансульфонаты, лактаты, малеаты, метансульфонаты, никотинаты, 2-нафталенсульфонаты, оксалаты, пальмоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, сукцинаты, тартраты, тиоцианаты, тозилаты, мезилаты и ундеканоаты.

Например, фармацевтически приемлемая соль может быть гидрохлоридной солью, гидробромидной солью или мезилатной солью.

В контексте настоящего изобретения термин «пригодный для оральной доставки» включает значение «пригодный для орального, в том числе перорального и интраорального (например, сублингвального или буккального) введения». Предпочтительно, композиции по настоящему изобретению предназначены для перорального введения пациенту, то есть для введения посредством проглатывания (например, съедания или выпивания).

Термин «реже одного раза в сутки» относится к композициям, пригодным для режимов дозирования с модифицированным высвобождением, когда дозирование производится реже, чем один раз в сутки (OD; от англ.: once daily). К режимам дозирования реже одного раза в сутки мы относим дозирование один раз в 2 суток, и/или один раз в 3 суток, и/или один раз в 4 суток, и/или один раз в 5 суток, и/или один раз в 6 суток, и/или один раз в 7 суток, и/или один раз в 8 суток, и/или один раз в 9 суток, и/или один раз в 10 суток, и/или один раз в 11 суток, и/или один раз в 12 суток, и/или один раз в 13 суток, и/или один раз в 14 суток, например – прием одной дозы в любой момент в пределах периода времени от 2 суток до 14 суток. Другими словами, введение «реже OD» включает случай, когда композиция разделена на от

2 до 15 доз для приема в течение месяца, то есть на две дозы, три дозы, четыре дозы, пять доз, шесть доз, семь доз, восемь доз, девять доз, десять доз, одиннадцать доз, двенадцать доз, тринадцать доз, четырнадцать доз или пятнадцать доз для приема в течение месяца.

5 При использовании в контексте настоящего изобретения термин «биодоступность» означает оральную биодоступность, которая является фракцией введенной оральной дозы неизмененного лекарственного средства, которая поступает в системный кровоток.

10 При использовании в контексте настоящего изобретения термин «терапевтически эффективное количество» соединения означает количество, достаточное для излечения, облегчения или частичного устранения клинических проявлений определенного заболевания и его осложнений при терапевтическом вмешательстве, включающем введение данного соединения. Терапевтически эффективное количество может варьироваться, среди прочего, в зависимости от 15 заболевания и степени его тяжести, а также от возраста, массы тела, физического состояния и ответной реакции пациента, подлежащего лечению.

При использовании в контексте настоящего изобретения термины «терапия» и «лечение» относятся к медицинской помощи и уходу за пациентом с целью борьбы с медицинским состоянием, таким как болезнь или расстройство. Термин 20 включает весь спектр медицинских процедур, проводимых при определенном состоянии, которым страдает пациент, например – введение активного соединения для облегчения симптомов или осложнений, для задержки прогресса болезни, расстройства или состояния, для облегчения или устранения симптомов и осложнений и/или для излечения или устранения болезни, расстройства или 25 состояния, а также для профилактики состояния, причем профилактику следует понимать, как медицинскую помощь и уход за пациентом с целью борьбы с болезнью, состоянием или расстройством, и она включает введение активных соединений для предотвращения появления симптомов или осложнений.

В области фармакокинетики «площадь под кривой (AUC)» - это площадь под 30 графиком (в области математики известная как определенный интеграл) зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени. В характерном случае площадь рассчитывают, начиная от момента введения лекарственного средства и заканчивая, когда концентрация в плазме крови становится пренебрежимо малой. На практике концентрацию лекарственного

средства измеряют в определенные дискретные моменты времени и для определения AUC используют правило трапеций.

5 При использовании в контексте настоящего изобретения « $C_{\max}$ » - это максимальная (или пиковая) концентрация лекарственного средства в сыворотке, которая достигается в определенном участке или исследуемой области тела после введения лекарственного средства и до введения второй дозы. Краткосрочные побочные эффекты лекарственного средства с наибольшей вероятностью возникают при  $C_{\max}$  или вблизи  $C_{\max}$ .

10 При использовании в контексте настоящего изобретения термин «эффективность», используемый в фармакологии и медицине, относится как к максимальному ответу, который можно получить при использовании фармацевтического средства в экспериментальных условиях, так и к способности вызывать значимый терапевтический эффект или полезные изменения в клинических условиях.

15 При использовании в контексте настоящего изобретения термин «стационарный режим» относится к ситуации, когда скорость поступления лекарственного средства равна скорости его выведения.

20 При использовании в контексте настоящего изобретения термин «лекарственная форма с немедленным высвобождением (IR)» карипразина включает ситуацию, в которой лекарственная форма высвобождает по существу весь карипразин и его фармацевтически приемлемые соли, содержащиеся в лекарственной форме, немедленно, например – в течение 30 минут после введения. Это определение включает композиции карипразина, описанные в вводном разделе данной публикации, которые в настоящее время используют для лечения и/или 25 профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов.

30 При использовании в контексте настоящего изобретения термин «таблетки с модифицированным высвобождением» относится к таблеткам с покрытием или без покрытия, которые содержат специальные наполнители или приготовлены специальными способами, или и то, и другое, причем эти наполнители или способы обеспечивают модификацию скорости высвобождения, места высвобождения или момента времени, в который высвобождается активное вещество (или активные вещества). Сюда относятся дозированная форма с отсроченным высвобождением,

дозированная форма с пролонгированным высвобождением [ER, XR, XL] и дозированной формой с направленным высвобождением. Дозированная форма с пролонгированным высвобождением включает дозированную форму с замедленным высвобождением (SR; от англ.: sustained release), которая поддерживает высвобождение лекарственного средства в течение длительного периода, но не с постоянной скоростью, и дозированной формой с контролируемым высвобождением (CR; от англ.: controlled release), которая поддерживает высвобождение лекарственного средства в течение длительного периода с приблизительно постоянной скоростью. Такое модифицированное высвобождение может также сопровождаться более высокой разовой дозой карипразина в композициях по настоящему изобретению по сравнению с используемыми в настоящее время один раз в сутки IR композициями, применяемыми в диапазоне терапевтических доз.

Композиции по настоящему изобретению предназначены для орального введения и включают, но не ограничиваются этим, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, микросферы, пеллеты, шарики.

Для обеспечения профиля модифицированного выделения терапевтически эффективное количество карипразина может быть включено в многочисленные различные композиции, включающие, но не ограниченные этим, композиции с регулируемым растворением, композиции с регулируемой диффузией, композиции на основе осмоса, композиции на основе ионного обмена и флотирующие (плавающие) системы доставки лекарственных средств.

Композиции по настоящему изобретению могут быть композициями с регулируемым растворением, включающими, но не ограниченными этим, инкапсулированные растворяющиеся системы и матричные растворяющиеся системы. В инкапсулированной растворяющейся системе (резервуарной системе) высвобождение лекарственного средства можно модифицировать посредством изменения толщины и скорости растворения полимерной мембраны, окружающей центральную часть, состоящую из лекарственного средства. В матричной растворяющейся системе карипразин равномерно распределен в полимерной матрице. В этих системах карипразин может высвобождаться по механизму диффузии, а также в зависимости от свойств использованных полимеров.

Композиции по настоящему изобретению могут быть композициями с регулируемой диффузией, включающими, но не ограниченными этим, резервуарные

системы и монолитные устройства. В резервуарных системах карипразин окружен полимерной мембраной, а в монолитных устройствах карипразин распределен в полимерной матрице. Резервуарные системы могут быть непористыми мембранными резервуарами или микропористыми мембранными резервуарами; а монолитные устройства (растворы или дисперсии) могут быть непористыми матричными или микропористыми матричными системами.

Композиции по настоящему изобретению могут быть композициями на основе осмоса, в которых скорость высвобождения зависит от осмотического давления среды высвобождения.

10 Композиции по настоящему изобретению могут быть композициями, основанными на явлении ионного обмена, в которых модифицирующий высвобождение материал является ионообменной смолой, которая является нерастворимым в воде полимерным материалом, содержащим ионные группы, например – полистиролсульфоновой кислотой.

15 Скорости высвобождения лекарственного средства можно также модифицировать посредством доставки карипразина в желудок в флотирующей (плавающей) системе доставки лекарственного средства, имеющей объемную плотность меньше объемной плотности желудочного сока, так что система плавает на поверхности жидкости в желудке в течение продолжительного периода времени и увеличивает время удержания в желудке (GRT; от англ.: gastric retention time). В характерном случае, поскольку система плавает на поверхности жидкости в желудке, карипразин выделяется из нее медленно с желаемой скоростью, а после высвобождения лекарственного средства остаточная система выводится из желудка, что приводит к лучшему регулированию колебаний концентрации лекарственного средства в плазме крови. Флотирующие системы доставки лекарственных средств включают нешипучие и газогенерирующие системы.

20 Нешипучие флотирующие системы включают двухслойные прессованные капсулы, многослойные гибкие пластинчатые медикаментозные устройства, полые микросферы из акриловых смол, плавучие оболочки из полистирола, 30 однокомпонентные и многокомпонентные устройства с флотационными камерами и микропористыми отсеками и плавучие порошковые композиции с регулируемым высвобождением или гидрогели, которые расширяются в сотни раз по сравнению с дегидратированной формой при погружении в воду. Композиции для оральной доставки лекарственных средств, изготовленные из этих гелей, быстро набухают в

желудке, что приводит к более медленному перемещению лекарственных средств из желудка в кишечник и к более эффективному всасыванию в организме. Нешипучие плавающие таблетки можно получить посредством объединения оптимизированных твердых дисперсий высокомолекулярных жирных спиртов или глицеридов жирных кислот и задерживающих высвобождение полимеров и/или набухающих полимеров, таких как ксантановая камедь и полиэтиленоксид.

В газогенерирующих системах обычно используют шипучие компоненты: источник карбоната и, необязательно, источник кислоты. При контакте с желудочным соком эти компоненты образуют  $\text{CO}_2$ , который захватывается полимерной матрицей, обычно используемой совместно с этими материалами. Это приводит к снижению общей плотности лекарственной формы и приводит к плавучести.

Источник кислоты в плавающей лекарственной форме включает, но не ограничивается этим, лимонную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, фумаровую кислоту, адипиновую кислоту, янтарную кислоту; ангидриды указанных кислот; кислую соль, включающую, но не ограничивающуюся этим, натрия дигидрофосфат, динатрия дигидропирофосфат и натрия кислый сульфит, а также смеси кислот, ангидридов и кислых солей.

Источник карбоната включает, но не ограничивается этим, натрия бикарбонат, натрия карбонат, калия бикарбонат, калия карбонат, натрия сесквикарбонат, глицина натрия карбонат и их смеси.

Профиль модифицированного высвобождения лекарственного средства может также быть достигнут посредством получения биоадгезивной мультипартикулярной (состоящей из множества частиц) системы доставки, которая способна удерживать лекарственное средство в тонком кишечнике для предотвращения слишком быстрого удаления мелких частиц.

Подходящие агенты, модифицирующие высвобождение, могут быть выбраны из гидрофильных и/или гидрофобных полимеров и/или материалов (липидных матриц и нерастворимых полимерных матриц).

Примеры гидрофильных полимеров включают, но не ограничиваются этим, полиэтиленоксид (PEO; от англ.: polyethylene oxide), сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, полиэтилен-полипропиленгликоль (например, поллоксамер), карбомер, поликарбофил, хитозан, поливинилпирролидон (PVP; от англ.: polyvinyl

pyrrolidone), поливиниловый спирт (PVA; от англ.: polyvinyl alcohol), гидроксиалкилцеллюлозы, например – гидроксипропилцеллюлозу (HPC; от англ.: hydroxypropyl cellulose), гидроксиэтилцеллюлозу (HEC; от англ.: hydroxyethyl cellulose), гидроксиметилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC; от англ.: hydroxypropyl methylcellulose), карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полиакрилаты, такие как карбомер, полиакриламиды, полиметакриламиды, полифосфазины, полиоксазолидины, полигидроксиалкилкарбоновые кислоты, альгиновую кислоту и ее производные, такие как каррагината альгинаты, аммония альгинат и натрия альгинат, крахмал и производные крахмала, полисахариды, карбоксиполиметилен, полиэтиленгликоль, натуральные камеди, например - гуаровую камедь, аравийскую камедь, трагакантовую камедь, камедь карайи и ксантановую камедь, повидон, желатин и т.п.

Примеры гидрофобных полимеров включают, но не ограничиваются этим, полимеры на основе акриловой кислоты, полимеры на основе метакриловой кислоты и сополимеры на основе акриловой кислоты и метакриловой кислоты. При использовании в контексте настоящего изобретения термин «полимеры на основе акриловой кислоты» относится к любому полимеру, который содержит один или более повторяющихся элементов, которые содержат акриловую кислоту и/или получены из акриловой кислоты. При использовании в контексте настоящего изобретения термин «полимеры на основе метакриловой кислоты» относится к любому полимеру, который содержит один или более повторяющихся элементов, которые содержат метакриловую кислоту и/или получены из метакриловой кислоты. Производные акриловой кислоты и метакриловой кислоты включают, но не ограничиваются этим, производные сложных алкиловых эфиров, производные простых алкиловых эфиров, амидные производные, алкиламиновые производные, ангидридные производные, цианалкиловые производные и аминокислотные производные. Примеры полимеров на основе акриловой кислоты, полимеров на основе метакриловой кислоты и сополимеров на основе акриловой кислоты и метакриловой кислоты включают, но не ограничиваются этим, Eudragit® L100, Eudragit® L100-55, Eudragit® L30 D-55, Eudragit® S100, Eudragit® 4135F, Eudragit® RS, сополимеры акриловой и метакриловой кислоты, полимеры метилметакрилата, сополимеры метилметакрилата, полиэтоксиэтилметакрилат, полицианоэтилметакрилат, сополимер аминоалкилметакрилата, полиакриловую

кислоту, полиметакриловую кислоту, сополимер алкиламина и метакриловой кислоты, полиметилметакрилат, полиметакриловой кислоты ангидрид, полиалкилметакрилат, полиакриламид и сополимеры ангидрида полиметакриловой кислоты и глицидилметакрилата.

- 5 Гидрофильные коллоиды, которые при контакте с водой образуют гидратированный гель, который остается интактным при прохождении через желудочно-кишечный тракт, являются подходящими матрицеобразующими агентами для гидрофильных композиций. Примеры гидрофильных коллоидов включают производные целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрий
- 10 карбоксиметилцеллюлозу, альгинаты, ксантановую камедь, полимеры полиакриловой кислоты. Содержание этих агентов обычно составляет от 20% до 80% от композиции, фактическое количество зависит от лекарственного средства и желаемого времени высвобождения.

Биоадгезивы и мукоадгезивы – это содержащие лекарственное средство

15 полимерные материалы, способные к адгезии к биологическим мембранам после объединения с влагой или слизистыми соединениями. Основным достоинством этих систем доставки лекарственных средств является их потенциальная способность увеличивать время пребывания в месте всасывания лекарственного средства, и поэтому они могут снижать частоту дозирования в лекарственных композициях с

20 модифицированным высвобождением. Эти лекарственные формы также могут интенсифицировать контакт их лекарственного содержимого с подлежащей слизистой оболочкой и ускорять транспорт лекарственных средств через эпителий слизистых оболочек, в частности – в случае плохо всасывающихся лекарственных средств (Ludwig, 2005; Lehr, 2000). Синтетические полимеры, такие как производные

25 акриловой кислоты, карбополы и поликарбофил; натуральные полимеры, такие как каррагенан, пектин, акациевая камедь и альгинаты; и полусинтетические полимеры, такие как хитозан и производные целлюлозы, можно использовать в биоадгезивных композициях (Deshpande et al., 2009; Grabovac et al., 2005). Предпочтительно в биоадгезивах используют производные целлюлозы, в частности – простые эфиры

30 целлюлозы. Более предпочтительно использовать неионогенные простые эфиры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза (ЕС), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (НРС), метилцеллюлоза (МС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС) или гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), и производные анионных простых эфиров, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaСМС).

Композиции по настоящему изобретению могут содержать солюбилизаторы (например, полиэтиленгликоль, полиолы, поверхностно-активные вещества) и модификаторы pH (например, лимонную кислоту, винную кислоту) для ускорения растворения активного ингредиента.

5           Композиции могут также содержать один или более слоев покрытий: а) слой покрытия, покрывающий центральную часть, причем этот слой покрытия является внутренним изолирующим слоем, состоящим из по меньшей мере одного изолирующего полимера; б) второй слой покрытия, расположенный поверх внутреннего изолирующего слоя, состоящий из медикамента и по меньшей мере  
10           одного изолирующего полимера; и, необязательно, с) наружный защитный слой покрытия, расположенный поверх второго слоя покрытия, состоящий из по меньшей мере одного изолирующего полимера.

Композиция покрытия может содержать по меньшей мере один материал слоя покрытия и растворитель покрытия, который предпочтительно является водой,  
15           которую используют для переработки и удаляют посредством сушки. Материал слоя покрытия может быть глицерола дистеаратом, полимером слоя покрытия, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт (PVA), этилцеллюлоза, полимеры метакриловой кислоты или гидроксипропилцеллюлоза. Слой покрытия может также необязательно содержать пластификатор, такой как триацетин,  
20           диэтилфталат, трибутилсебакат или полиэтиленгликоль (PEG), предпочтительно – PEG; и антиадгезив или средство, способствующее скольжению, такое как тальк, пирогенный диоксид кремния или стеарат магния, средство, придающее непрозрачность, такое как диоксид титана. Слой покрытия может также содержать красящие вещества на основе оксида железа.

25           Кроме указанных выше ингредиентов, композиции по настоящему изобретению могут также содержать соответствующие количества других фармацевтически приемлемых наполнителей, таких как разбавители, смазывающие вещества, связующие, средства, способствующие гранулированию, пленкообразователи, красители и скользкие вещества. Эти наполнители можно  
30           использовать стандартным способом, по отдельности или в комбинации.

Примеры смазывающих веществ включают, но не ограничиваются этим, кальция стеарат, глицерола бегенат, магния стеарат, минеральное масло, полиэтиленгликоль, натрия стеарилфумарат, стеариновую кислоту, тальк, растительное масло, цинка стеарат и их комбинации.

Примеры разбавителей включают, но не ограничиваются этим, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу и крахмал.

Примеры связующих включают, но не ограничиваются этим, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, сахара, поливинилпирролидон, 5 поливиниловый спирт, порошок гуммиарабика, желатин, пуллулан и их комбинации.

Примеры скользящих веществ включают, но не ограничиваются этим, диоксид кремния, тальк и крахмал.

Композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения 10 и/или профилактики патологических состояний, которые требуют модуляции допаминовых рецепторов, таких как психозы (например, шизофрения, шизоаффективные расстройства и т.д.), злоупотребление лекарственными средствами (например, алкоголем, кокаином, никотином, опиоидами и т.п.), когнитивные нарушения, сопутствующие шизофрении (включая позитивные 15 симптомы, такие как бред и галлюцинации, негативные симптомы, такие как апатия и социальная изоляция, и когнитивные симптомы, такие как проблемы с вниманием и памятью), когнитивные расстройства от легкой до умеренной степени, деменция, психотические состояния, связанные с деменцией, нарушения пищевого поведения (например, нейрогенная булимия и т.п.), нарушения, связанные с дефицитом 20 внимания, синдром гиперактивности у детей, психотическая депрессия, мания, параноидальные и бредовые расстройства, дискинетические расстройства (например, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, индуцированный нейролептиками, поздние дискинезии), тревожные расстройства, сексуальная дисфункция, нарушения сна, рвота, агрессия, аутизм.

25 Соответственно, исходя из предшествующего уровня техники, во время разработки фармацевтических композиций, содержащих активные ингредиенты, характеризующиеся рН-зависимой растворимостью, для обеспечения полного растворения лекарственного средства важны модуляция рН микросреды или повышение растворимости.

30 Принимая во внимание характеристики кариπραзина, специалист в данной области техники может предположить, что для композиции с модифицированным высвобождением необходима сложная система доставки с дополнительными добавками, такими как модификаторы рН, для обеспечения режима дозирования

реже одного раза в сутки с сохранением такой же экспозиции, как в случае композиций с немедленным высвобождением.

Поэтому целью авторов настоящего изобретения была композиция карипразина, которая обеспечивает профиль не немедленного высвобождения (модифицированного высвобождения), в форме оральной депо-композиции с потенциальной возможностью эффективного и хорошо переносимого менее частого не ежедневного режима дозирования. Характеристики модифицированного высвобождения композиций можно определить по их профилям высвобождения *in vitro* и *in vivo* или по родственным величинам, таким как  $C_{max}$  и AUC, что более подробно описано ниже.

Несколько композиций, содержащих модификаторы pH, и/или фармацевтически приемлемые кислоты, и/или фармацевтически приемлемые биоадгезивные полимеры, и/или фармацевтически приемлемые pH-зависимые полимеры, и/или другие ингредиенты, предназначенные для удержания в желудочно-кишечной системе с целью обеспечения длительного периода всасывания, испытали в доклинических испытаниях. В фармакокинетической фазе разработки ряд композиций исследовали в образцах плазмы, взятых у семи собак, получавших различные композиции, и проанализировали концентрацию карипразина с целью сравнения уровня ( $C_{max}$ ) и длительности (AUC) экспозиции, а также  $T_{max}$  после орального введения композиций. Две различные композиции с модифицированным высвобождением и капсулы с немедленным высвобождением в качестве контрольных образцов исследовали в клинических исследованиях Фазы I.

#### ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение более подробно разъяснено ниже со ссылкой на Примеры его осуществления. Тем не менее, настоящее изобретение не ограничено этими Примерами.

Одна группа разработанных композиций (F1 и F2) способна удерживать лекарственное вещество в кислой среде желудка в течение продолжительного периода времени. Эту так называемую гастроретенцию можно обеспечить за счет использования флотирующих средств доставки, которые остаются на поверхности содержимого желудка и поэтому не проходят через пилорус. С целью обеспечения такого флотирующего поведения испытали несколько гидрофильных набухающих полимеров и газообразователей в формах с различными молекулярными массами и

в различных количествах. Такие полимеры также ответственны за модифицированное высвобождение вследствие медленной эрозии и соответствующего затруднения диффузии активного ингредиента через слой набухшего геля. Теоретически гастроретентивное свойство разработанных таблеток также является выгодным из-за предотвращения слишком быстрого выведения лекарственной формы из желудочно-кишечного тракта (до того как сможет высвободиться большая часть активного ингредиента). Гастроретентивные таблетки карипразина гидрохлорида с модифицированным высвобождением изготовили посредством гранулирования активного ингредиента с использованием альгиновой кислоты в качестве связующего и водного раствора лимонной кислоты в качестве гранулирующей жидкости для обеспечения образования газа, способствующего флотации во время ранней фазы. Гранулы нужного размера во время конечной стадии смешивают с регулирующим высвобождение матрицеобразующим агентом и другими наполнителями.

Кроме того, авторы изобретения разработали биоадгезивную мультипартикулярную систему (F3), которая способна удерживать лекарственное вещество в верхних отделах желудочно-кишечного тракта для предотвращения слишком быстрого выведения мелких частиц. Сферы содержат слабую кислоту и полимер полиакриловой кислоты.

Также были разработаны композиция (F4) с немедленным высвобождением и матричные композиции (F5, F6 и F7) в качестве контрольных композиций.

Композицию с немедленным высвобождением приготовили посредством смешивания карипразина с подходящими наполнителями и загрузки смеси в капсулы.

В матричных композициях карипразин заключен в наполнителе, который образует нераспадающуюся сердцевину, называемую матрицей. Диффузия (растворенного) карипразина происходит через сердцевину. Разработано и испытано несколько различных матричных композиций, а именно – матричные таблетки, содержащие биоадгезивный полимер, матричные таблетки без покрытия и матричные таблетки с кишечнорастворимым покрытием, содержащие pH-независимые полимеры.

Пример 1Плавающая таблетка (F1)

Плавающую таблетку F1 получили посредством гранулирования в псевдооживленном слое, при этом карипразин смешали с микрокристаллической целлюлозой и альгиновой кислотой в оборудовании с псевдооживленным слоем; затем на смесь распылили водный раствор лимонной кислоты. Высушенные гранулы покрыли слоем глицерола дистеарата при нагревании гранул. Во время конечной стадии гранулы смешали с внешней фазой (гипромеллоза, натрия гидрокарбонат, коллоидный безводный кремния диоксид, магния стеарат) и спрессовали в таблетки с использованием ротационного таблеточного прессовального оборудования.

Композиция содержит газообразующие и модифицирующие высвобождение агенты для увеличения времени удержания в желудке до восьми часов, соответствующих времени растворения.

15

Таблица 4Качественный и количественный состав плавающей таблетки F1

Ингредиенты	Партия № 1590	
	Количество в одной единице дозирования	
	мг	%
Карипразина гидрохлорид	19,54	27,91
Целлюлоза, микрокристаллическая	15,31	21,87
Гипромеллоза (тип 2208)	18,00	25,71
Глицерола дистеарат (тип I)	5,95	8,50
Лимонной кислоты моногидрат	4,20	6,00
Натрия гидрокарбонат	4,00	5,71
Альгиновая кислота	1,55	2,21
Кремния диоксид, коллоидный безводный	0,40	0,57
Магния стеарат (растительного происхождения)	1,05	1,5
Всего (мг/%)	70	100

Плавающая таблетка F1 демонстрирует профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 15% до примерно 35% общего

карипразина высвобождается в течение 2 часов, не более чем от примерно 50% до примерно 70% общего карипразина высвобождается в течение 4 часов и не менее чем примерно 80% общего карипразина высвобождается в течение 8 часов после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.

- 5           Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда – 900 мл 0,001N HCl – время обработки 8 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 5

Результаты испытания на растворение плавающей таблетки F1

	Растворение (%) / часы							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Партия № 1590	26	40	51	61	70	77	86	92

10

Пример 2

Плавающая таблетка (F2)

- Плавающую таблетку F2 получили посредством гранулирования в псевдооживленном слое, при этом карипразин смешали с микрокристаллической целлюлозой и альгиновой кислотой в оборудовании с псевдооживленным слоем и затем на смесь распылили водный раствор лимонной кислоты. Высушенные гранулы покрыли слоем глицерола дистеарата при нагревании гранул. Во время конечной стадии гранулы смешали с внешней фазой (лактозы моногидрат, гипромеллоза, натрия гидрокарбонат, коллоидный безводный кремния диоксид, магния стеарат) и спрессовали в таблетки с использованием ротационного таблеточного прессовального оборудования.
- 15
- 20

Композиция содержит газообразующие и модифицирующие высвобождение агенты для увеличения времени удержания в желудке до восьми часов, соответствующих времени растворения.

Таблица 6

Качественный и количественный состав плавающей таблетки F2

Ингредиенты	Партия № 1591	
	Количество в одной единице дозирования	
	мг	%
Карипразина гидрохлорид	19,54	10,85
Целлюлоза, микрокристаллическая	50,64	28,13
Гипромеллоза (тип 2208) Methocel K15M	18,00	10
Гипромеллоза (тип 2208) Methocel K100	18,00	10
Глицерола дистеарат (тип I)	15,30	8,5
Лактозы моногидрат	21,71	12,06
Лимонной кислоты моногидрат	10,80	6
Натрия гидрокарбонат	10,29	5,7
Альгиновая кислота	12,00	6,67
Кремния диоксид, коллоидный безводный	1,03	0,57
Магния стеарат (растительного происхождения)	2,70	1,5
Всего (мг/%)	180	100

Плавающая таблетка F2 демонстрирует профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 20% до примерно 40% общего карипразина высвобождается в течение 2 часов, не более чем от примерно 45% до примерно 65% общего карипразина высвобождается в течение 6 часов и не менее чем примерно 75% общего карипразина высвобождается в течение 12 часов после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.

Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда – 900 мл 0,001N HCl – время обработки 12 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 7Результаты испытания на растворение плавающей таблетки F2

	Растворение (%) / часы								
	1	2	3	4	5	6	8	10	12
Партия № 1591	20	30	38	45	52	57	66	73	81

Пример 35 Капсулы (F3), содержащие биоадгезивные сферы

Композицию F3 в капсулах получили посредством смешивания карипразина с микрокристаллической целлюлозой и полимером полиакриловой кислоты в смесителе с высоким усилием сдвига, после гранулирования с жидкостями гранулированную смесь экструдировали с получением соответствующего цилиндрического агломерата и затем его сферонизировали до круглых сфер. Перед помещением в капсулы сферы высушили в оборудовании с псевдоожиженным слоем; шарикам придали целевой размер и смазали их тальком и кальция стеаратом. Полученные сферы загрузили в твердые желатиновые капсулы.

Таблица 815 Качественный и количественный состав биоадгезивных сфер для капсул F3

Ингредиенты	Партия № 1626	
	Количество в одной единице дозирования	
	мг	%
Карипразина гидрохлорид	19,62	10,90
Целлюлоза, микрокристаллическая	108,18	60,10
Полимер полиакриловой кислоты (CARBOPOL 974 P)	9,00	5,00
Молочная кислота	21,60	12,00
Полиэтиленгликоль	21,60	12,00
Всего (мг/%)	180	100

Капсула F3 демонстрирует профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 55% до примерно 65% общего карипразина высвобождается в течение 1 часа, не более чем от примерно 74% до примерно 86% общего карипразина высвобождается в течение 3 часов и не менее чем примерно 85% общего карипразина высвобождается в течение 6 часов после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.

Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда – 900 мл 0,001N HCl – время обработки 6 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 9

10 Результаты испытания на растворение капсул F3

	Растворение (%) / часы				
	1	2	3	4	6
Партия № 1626	59	73	81	87	95

Пример 4

Капсула (F4) с немедленным высвобождением

15 Этот контрольный образец приготовили посредством смешивания ингредиентов и последующей загрузки полученной смеси в оболочки капсул из твердого желатина.

Таблица 10

Качественный и количественный состав контрольного примера F4

Ингредиенты	Партия № 1592	
	Количество в одной единице дозирования	
	мг	%
Карипразина гидрохлорид	19,54	19,54
Крахмал, прежелатинизированный (кукурузный)	79,46	79,46
Магния стеарат (растительного происхождения)	1,00	1,00
Всего (мг/%)	100	100

Контрольная капсула демонстрирует профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем более чем примерно 85% общего карипразина высвобождается в течение 30 минут после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.

- 5           Способ растворения: Аппарат № 2 (лопастная мешалка); среда – 900 мл 0,001N HCl – время обработки 30 минут; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 11

Результаты испытания на растворение контрольных капсул F4

	Растворение (%) / минуты			
	5	10	15	30
Партия № 1592	46	98	100	100

10

Пример 5

Матричная таблетка (F5), содержащая биоадгезивный полимер

- 15           Матричную таблетку F5 получили посредством смешивания ингредиентов и прямого прессования их в таблетки без использования гранулирования или валкового уплотнения. Карипразина гидрохлорид, двухосновный кальция фосфат и коллоидный безводный кремния диоксид совместно просеяли через сито (размер отверстий: 1,0 мм) и порошок смешали в двухконусном смесителе с полимером полиакриловой кислоты (Carbopol 974P) и смазали магния стеаратом. Смазанный порошок спрессовали в таблетки с использованием ротационного таблеточного  
20           прессовального оборудования.

Таблица 12

Качественный и количественный состав матричной таблетки F5, содержащей биоадгезивный полимер

Ингредиенты	Партия № 11521	
	Количество в одной единице дозирования	
	мг	%
Карипразина гидрохлорид	19,54	4,96
Двухосновный кальция фосфат FDC	332,30	84,34
Полимер полиакриловой кислоты (CARBOPOL 974 P)	39,40	10,00
Кремния диоксид, коллоидный безводный	0,79	0,2
Магния стеарат	1,97	0,5
Всего (мг/%)	394	100

- 5 Матричная таблетка F5 демонстрирует профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 35% до примерно 45% общего карипразина высвобождается в течение 2 часов, не более чем примерно 60% общего карипразина высвобождается в течение 4 часов и не менее чем примерно 75% общего карипразина высвобождается в течение 8 часов после помещения в  
10 стандартные условия для испытания на растворение.

Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда – 500 мл 0,001N HCl – время обработки 8 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 13

Результаты испытания на растворение матричных таблеток F5

	Растворение (%) / часы							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Партия № 11521	27	42	47	55	63	71	77	82

Пример 6Матричная таблетка (F6), содержащая рН-независимый полимер

Матричную таблетку F6 получили посредством смешивания ингредиентов и прямого прессования их в таблетки без использования гранулирования или валкового уплотнения. Карипразина гидрохлорид, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный безводный кремния диоксид и лактозы моногидрат совместно просеяли через сито (размер отверстий: 1,0 мм) и порошок смешали в двухконусном смесителе с гипромеллозой и смазали магния стеаратом. Смазанный порошок спрессовали в таблетки с использованием ротационного таблеточного прессовального оборудования.

Таблица 14

Качественный и количественный состав матричной таблетки F6, содержащей рН-независимый полимер

Ингредиенты	Партия № 11634	
	Количество в одной единице дозирования	
	мг	%
Карипразина гидрохлорид	19,54	4,96
Лактозы моногидрат (Flowlac 100)	285,81	72,54
Микрокристаллическая целлюлоза РН 102	55,16	14,0
Кремния диоксид, коллоидный безводный	1,97	0,5
Гипромеллоза (тип 2208) Methocel K4M	29,55	7,5
Магния стеарат	1,97	0,5
Всего (мг/%)	394	100

Матричная таблетка F6 демонстрирует профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 55% до примерно 70% общего карипразина высвобождается в течение 2 часов, не более чем примерно 90% общего карипразина высвобождается в течение 4 часов и не менее чем примерно 95% общего карипразина высвобождается в течение 8 часов после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.

Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда – 500 мл 0,001N HCl – время обработки 8 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 15Результаты испытания на растворение матричных таблеток F6

	Растворение (%) / часы							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Партия № 11634	48	67	86	89	95	96	96	97

Пример 75 Матричная таблетка (F7) с кишечнорастворимым покрытием, содержащая  
pH-независимый полимер

Матричную таблетку F7 получили посредством смешивания ингредиентов и прессования смеси в таблетки без использования гранулирования или валкового уплотнения. Карипразина гидрохлорид, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный безводный кремния диоксид и лактозы моногидрат совместно просеяли  
10 через сито (размер отверстий: 1,0 мм), порошок смешали в двухконусном смесителе с гипромеллозой и смазали магния стеаратом. Смазанный порошок спрессовали в таблетки с использованием ротационного таблеточного прессовального оборудования.

15 Таблетки покрыли Surelease Clear E-7-19040 с использованием стандартного способа нанесения покрытия.

Таблица 16

Качественный и количественный состав матричной таблетки F7 с  
кишечнорастворимым покрытием, содержащей рН-независимый полимер

Ингредиенты	Партия № 11634	
	Количество в одной единице дозирования	
	мг	%
Сердцевина таблетки:		
Карипразина гидрохлорид	19,54	4,96
Лактозы моногидрат (Flowlac 100)	285,81	72,54
Микрокристаллическая целлюлоза РН 102	55,16	14,0
Кремния диоксид, коллоидный безводный	1,97	0,5
Гипромеллоза (тип 2208) Methocel K4М	29,55	7,5
Магния стеарат	1,97	0,5
Всего в сердцевине	394,0	100
Покрытие:		
Surelease Clear E-7-19040	7,88	2,00
Всего в таблетке с покрытием	401,88	102

- 5 Матричная таблетка F7 демонстрирует профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 45% до примерно 55% общего карипразина высвобождается в течение 2 часов, не более чем примерно 70% общего карипразина высвобождается в течение 4 часов и не менее чем примерно 90% общего карипразина высвобождается в течение 8 часов после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.
- 10

Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда – 500 мл 0,001N HCl – время обработки 8 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 17

Результаты испытания на растворение матричных таблеток F7

	Растворение (%) / часы							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Партия № 11630	34	51	66	74	83	90	93	94

- 5 Задачей исследования *in vivo* было получение фармакокинетических данных для дозированных оральных композиций, содержащих карипразин, после орального введения таблеток самцам собак породы бигль. Кроме того, задача фармакокинетического (PK) исследования на собаках состояла в том, чтобы выявить среди испытанных прототипов кандидатов для дальнейшей оценки в исследовании биодоступности на людях.
- 10 Каждая группа животных получала композиции карипразина в форме одной оральной таблетки с целевым уровнем дозы, равным 18 мг карипразина. Дозирование было проведено без каких-либо инцидентов.

В Таблице 18 ниже указаны фармакокинетические параметры композиций.

Таблица 18

- 15 Средние (коэффициент вариации (CV), %) фармакокинетические параметры (медианные и минимальные-максимальные значения  $T_{max}$  и  $F_{rel}$ ) карипразина после орального введения одной дозы

Испытанная композиция	$C_{max}$ (нг/мл)	$AUC_{0-t}$ (нг/мл*ч)	$F_{rel}$	$C_{max}/AUC_{0-\infty}$
F1	95,8	758	0,70	0,13
F2	110,6	886	0,87	0,12
F3	103,3	755	0,75	0,14
F4	142,3	1011	NA	0,14
F5	109,9	786	0,84	0,14
F6	110,2	868	0,79	0,13
F7	100,9	788	0,81	0,13

NA: не применимо

Неожиданно не удалось обнаружить статистически значимых различий между значениями  $F_{rel}$  (относительная биодоступность, отношение  $AUC_{0-t}$  для данной композиции к  $AUC_{0-t}$  для контрольной композиции) у различных композиций, и у всех композиций значение  $C_{max}$  было ниже по сравнению с контрольными IR капсулами F4. Более того, также не удалось обнаружить различий фармакокинетических параметров, связанных с экспозицией.

Доклинические исследования композиций F1-F7 показали благоприятные фармакокинетические результаты у собак породы бигль. Однако для того чтобы обеспечить соответствие требованиям к клиническим испытаниям на людях, было необходимо разработать сходные композиции для исследования Фазы I. Поэтому были разработаны различные типы композиций (PR A-E), более конкретно – плавающие таблетки, матричные таблетки и биоадгезивные сферы, и испытаны *in vitro*, чтобы найти наиболее подходящую композицию для исследования Фазы I.

#### Пример 8

##### 15 Композиция в форме плавающей таблетки (PR A)

Плавающую таблетку PR A получили посредством гранулирования в псевдооживленном слое, при этом карипразин смешали с микрокристаллической целлюлозой и альгиновой кислотой в оборудовании с псевдооживленным слоем; затем на смесь распылили водный раствор лимонной кислоты. Высушенные гранулы покрыли слоем глицерола дистеарата при нагревании гранул. Во время конечной стадии гранулы смешали с внешней фазой (гипромеллоза, натрия гидрокарбонат, коллоидный безводный кремния диоксид и магния стеарат) и спрессовали в таблетки с использованием ротационного таблеточного прессовального оборудования.

25 В диапазоне содержания карипразина от 1,5 мг до 24 мг различные PR A композиции были качественно идентичными, а в количественном отношении они были пропорционально сходными. Все различные PR A композиции имели одинаковую номинальную массу и одинаковый качественный состав. Различные дозы получали посредством изменения количества карипразина и  
30 микрокристаллической целлюлозы.

Таблица 19

Качественный и количественный состав PR А композиций в диапазоне доз от 1,5 мг до 9,0 мг

Дозы	1,5 (№ партии 1В95-1В97)		3,0		6,0		9,0	
	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
Карипразина гидрохлорид	1,628	2,33	3,256	4,65	6,512	9,30	9,768	13,95
Целлюлоза, микрокристаллическая	33,218	47,45	31,590	45,13	28,334	40,48	25,078	35,83
Гипромеллоза (тип 2208)	18,000	25,71	18,000	25,71	18,000	25,71	18,000	25,71
Глицерола дистеарат (тип I)	5,950	8,50	5,950	8,50	5,950	8,50	5,950	8,50
Лимонной кислоты моногидрат	4,200	6,00	4,200	6,00	4,200	6,00	4,200	6,00
Натрия гидрокарбонат	4,000	5,71	4,000	5,71	4,000	5,71	4,000	5,71
Альгиновая кислота	1,554	2,22	1,554	2,22	1,554	2,22	1,554	2,22
Кремния диоксид, коллоидный безводный	0,400	0,57	0,400	0,57	0,400	0,57	0,400	0,57
Магния стеарат (растительного происхождения)	1,050	1,50	1,050	1,50	1,050	1,50	1,050	1,50
Всего (мг/%)	70	100	70	100	70	100	70	100

Таблица 20

Качественный и количественный состав PR A композиций в диапазоне доз  
от 12 мг до 24 мг

Дозы	12		15		18		24 (№ партии 1В98-1В00)	
	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
Карипразина гидрохлорид	13,024	18,61	16,28	23,26	19,535	27,91	26,047	37,21
Целлюлоза, микрокристаллическая	21,822	31,18	18,566	26,52	15,310	21,87	8,799	12,57
Гипромеллоза (тип 2208)	18,000	25,71	18,000	25,71	18,000	25,71	18,000	25,71
Глицерола дистеарат (тип I)	5,950	8,50	5,950	8,50	5,950	8,50	5,950	8,50
Лимонной кислоты моногидрат	4,200	6,00	4,200	6,00	4,200	6,00	4,200	6,00
Натрия гидрокарбонат	4,000	5,71	4,000	5,71	4,000	5,71	4,000	5,71
Альгиновая кислота	1,554	2,22	1,554	2,22	1,554	2,22	1,554	2,22
Кремния диоксид, коллоидный безводный	0,400	0,57	0,400	0,57	0,400	0,57	0,400	0,57
Магния стеарат (растительного происхождения)	1,050	1,50	1,050	1,50	1,050	1,50	1,050	1,50
Всего (мг/%)	70	100	70	100	70	100	70	100

- 5 Плавающая таблетка PR A демонстрирует профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 20% до примерно 40% общего карипразина высвобождается в течение 2 часов, не более чем от примерно 48% до примерно 75% общего карипразина высвобождается в течение 4 часов и не более чем примерно 80% общего карипразина высвобождается в течение 8 часов после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.
- 10

Способ растворения: Аппарат № 2 (лопастная мешалка); среда – 900 мл 0,001N раствора HCl – время обработки 12 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 21

Результаты испытания на растворение различных PR A композиций

Время (часы)	1,5 мг, высвобождение (%)			24 мг, высвобождение (%)		
	1В95	1В96	1В97	1В98	1В99	1В00
2	33	34	32	26	25	25
4	53	50	47	43	41	42
6	73	67	64	57	56	56
8	90	82	81	70	68	69
10	100	93	92	80	79	79
12	105	100	100	90	88	87

5 Также исследовали «индуцированный алкоголем демпинг дозы» в средах, содержащих различное количество этанола, и обнаружили, что растворение лекарственного средства не изменялось. Поэтому эта композиция обеспечивает безопасное применение для пациентов, употребляющих водно-спиртовые жидкости в период лечения.

Таблица 22

10 Результаты исследования PR A композиции на демпинг дозы в испытании на растворение

Время (мин)	1,5 мг			
	Партия № 1В97			
	Высвобождение (%)			
Среда	1	2	3	4
15	3	8	9	10
30	12	15	15	17
45	17	19	20	21
60	20	23	23	25
75	22	27	37	28
90	24	30	31	32
105	25	34	34	35
120	27	36	37	38

Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда 1 – 500 мл 0,1N раствора HCl – время обработки 2 часа; среда 2 – 500 мл смеси этанол/HCl 0,1N (5%) – время обработки 2 часа; среда 3 - 500 мл смеси этанол/HCl 0,1N (20%) – время обработки 2 часа; среда 4 - 500 мл смеси этанол/HCl 0,1N (40%) – время обработки 2 часа; температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; скорость вращения: 50 об/мин.

#### Пример 9

##### Матричная таблетка (PR В), содержащая рН-независимый полимер

Матричную таблетку PR В получили посредством смешивания ингредиентов и прессования смеси в таблетки без использования гранулирования или валкового уплотнения. Карипразина гидрохлорид, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный безводный кремния диоксид и лактозы моногидрат совместно просеяли через сито (размер отверстий: 1,0 мм), порошок смешали в двухконусном смесителе с гипромеллозой и смазали магния стеаратом. Смазанный порошок спрессовали в таблетки с использованием ротационного таблеточного прессовального оборудования.

В диапазоне содержания карипразина от 1,5 мг до 24 мг различные PR В композиции были качественно идентичными, а в количественном отношении они были пропорционально сходными. Все различные PR В композиции имели одинаковую номинальную массу и одинаковый качественный состав. Различные дозы получали посредством изменения количества карипразина и лактозы моногидрата.

Таблица 23

Качественный и количественный состав PR В композиций в диапазоне доз  
от 1,5 мг до 9,0 мг

Ингредиенты	1,5 (№ партии 11С58-11С60)		3,0		6,0		9,0	
	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
Карипразина гидрохлорид	1,628	1,3	3,256	2,6	6,512	5,2	9,768	7,8
Лактозы моногидрат	54,622	43,7	52,994	42,4	49,738	39,8	46,482	37,2
Целлюлоза, микрористаллическая, тип 102	17,5	14,0	17,5	14,0	17,5	14,0	17,5	14,0
Гипромеллоза, тип 2208	50,0	40,0	50,0	40,0	50,0	40,0	50,0	40,0
Кремния диоксид, коллоидный безводный	0,625	0,5	0,625	0,5	0,625	0,5	0,625	0,5
Магния стеарат	0,625	0,5	0,625	0,5	0,625	0,5	0,625	0,5
Всего (мг/%)	125,0	100,0	125,0	100,0	125,0	100,0	125,0	100,0

Таблица 24

Качественный и количественный состав PR В композиций в диапазоне доз  
от 12 мг до 24 мг

Ингредиенты	12		15		18		24 (№ партии 11C61-11C63)	
	мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
Карипразина гидрохлорид	13,024	10,4	16,280	13,0	19,537	15,6	26,047	9,5
Лактозы моногидрат	43,226	34,6	39,970	32,0	36,713	29,4	159,578	58,0
Целлюлоза, микрокристаллическая, тип 102	17,5	14,0	17,5	14,0	17,5	14,0	17,5	14,0
Гипромеллоза, тип 2208	50	40,0	50	40,0	50	40,0	50	40,0
Кремния диоксид, коллоидный безводный	0,625	0,5	0,625	0,5	0,625	0,5	1,375	0,5
Магния стеарат	0,625	0,5	0,625	0,5	0,625	0,5	1,375	0,5
Всего (мг/%)	125,0	100,0	125,0	100,0	125,0	100,0	275,0	100,0

- 5 PR В композиция демонстрирует профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 15% до примерно 35% общего карипразина высвобождается в течение 1 часа, не более чем от примерно 40% до примерно 60% общего карипразина высвобождается в течение 3 часов и не более чем примерно 75% общего карипразина высвобождается в течение 12 часов после помещения в
- 10 стандартные условия для испытания на растворение.

Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда 1 – 500 мл 0,1N раствора HCl – время обработки 2 часа; среда 2 – 500 мл ацетатного буфера с pH = 5,0 – время обработки 10 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 25

Результаты испытания на растворение различных PR В композиций

Время (часы)	1,5 мг, высвобождение (%)			24 мг, высвобождение (%)		
	11C58	11C59	11C60	11C61	11C62	11C63
1	21	23	23	24	23	26
1,5	27	30	30	31	31	32
2	33	37	37	37	37	38
3	45	49	48	46	47	48
4	54	58	57	50	50	51
5	59	64	63	53	54	55
6	63	68	67	56	58	58
7	66	71	70	60	61	62
8	68	73	73	64	64	65
10	73	78	77	71	70	71
12	79	82	81	79	78	81

Также исследовали «индуцированный алкоголем демпинг дозы» в средах, содержащих различное количество этанола, и обнаружили, что растворение лекарственного средства не изменялось. Поэтому эта композиция обеспечивает безопасное применение для пациентов, употребляющих водно-спиртовые жидкости в период лечения.

Таблица 26

Результаты исследования PR В композиции на демпинг дозы в испытании на  
растворение

Время (мин)	1,5 мг				24 мг			
	№ партии 11С58				№ партии 11С60			
	Высвобождение (%)				Высвобождение (%)			
Среда	1	2	3	4	1	2	3	4
15	5	7	7	6	9	9	7	7
30	12	13	11	12	13	14	12	12
45	16	17	16	16	16	18	16	17
60	20	22	20	20	20	21	20	21
75	24	26	23	23	22	24	23	26
90	28	29	26	27	25	26	26	28
105	31	33	29	30	28	29	28	31
120	34	36	32	32	30	31	31	33

- 5           Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда 1 – 500 мл 0,1N раствора HCl – время обработки 2 часа; среда 2 – 500 мл смеси этанол/HCl 0,1N (5%) – время обработки 2 часа; среда 3 – 500 мл смеси этанол/HCl 0,1N (20%) – время обработки 2 часа; среда 4 – 500 мл смеси этанол/HCl 0,1N (40%) – время обработки 2 часа; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

10

Пример 10

Матричная таблетка (PR C), содержащая pH-независимый полимер

- 15           Матричную таблетку PR C получили посредством смешивания ингредиентов и прессования смеси в таблетки без использования гранулирования или валкового уплотнения. Карипразина гидрохлорид, микрокристаллическую целлюлозу, и/или лактозы моногидрат, и/или кальция гидрофосфат совместно просеяли через сито (размер отверстий: 1,0 мм), порошок смешали в двухконусном смесителе с гипромеллозой или этилцеллюлозой и смазали магния стеаратом. Смазанный порошок спрессовали в таблетки с использованием ротационного таблеточного прессовального оборудования. Полученные таблетки необязательно покрывали
- 20           слоем Opadry и Acryl EZE любым стандартным способом.

Таблица 27

Качественный и количественный состав PR C композиций

Ингредиенты	№ партии 11301		№ партии 11302		№ партии 11406	
	мг	%	мг	%	мг	%
Сердцевина таблетки:						
Карипразина гидрохлорид	1,63	1,30	1,63	1,30	1,63	1,30
Лактозы моногидрат	73,37	58,70	-	-	-	-
Кальция гидрофосфат	-	-	73,37	58,70	97,5	78,0
Целлюлоза, микрокристаллическая, тип 102	7,5	6,00	7,5	6,00	-	-
Гипромеллоза, тип 2208	41,25	33,00	41,25	33,00	-	-
Этилцеллюлоза (Aqualon T10)	-	-	-	-	25,0	20,0
Кремния диоксид, коллоидный безводный	0,63	0,5	0,63	0,5	0,25	0,20
Магния стеарат	0,63	0,5	0,63	0,5	0,62	0,50
Всего в сердцевине (мг/%)	125	100	125	100	125	100
Покрытие (необязательное)						
Opadry YS-1-7027	2,5	2,0	-	-	-	-
Acryl EZE 93F19255	12,75	10,0	-	-	-	-
Всего (мг/%)	140,25	112,4	-	-	-	-

PR C композиции демонстрируют профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 15% до примерно 35% общего карипразина высвобождается в течение 1 часа, не более чем от примерно 40% до примерно 60% общего карипразина высвобождается в течение 3 часов и не более чем примерно 75% общего карипразина высвобождается в течение 7 часов после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.

Способ растворения (11301, 11302): Аппарат № 1 (корзина); среда 1 – 500 мл 0,1N раствора HCl – время обработки 2 часа; среда 2 – 500 мл ацетатного буфера с

pH = 5,0 – время обработки 4 часа; температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; скорость вращения: 50 об/мин.

Способ растворения (11406): Аппарат № 1 (корзина); среда 1 – 500 мл 0,1N раствора HCl – время обработки 2 часа; среда 2 – 500 мл ацетатного буфера с pH = 5,5 – время обработки 12 часов; температура  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 28

Результаты испытания на растворение PR C композиций

Время (мин)	№ партии 11301	№ партии 11302	№ партии 11406
	Высвобождение (%)	Высвобождение (%)	Высвобождение (%)
Среда	1	1	1
60	34	26	31
90	44	38	46
120	54	47	54
Среда	2	2	3
15	-	-	31
30	-	-	46
45	-	-	54
60	66	53	66
90	-	-	75
120	77	76	77,86
180	86	86	79
240	93	92	80

10

Пример 11

Капсулы (PR D), содержащие биоадгезивные сферы

PR D капсулу получили посредством смешивания карипразина с микрокристаллической целлюлозой и полимером полиакриловой кислоты в смесителе с высоким усилием сдвига, после гранулирования с жидкостями гранулированную смесь экструдировали с получением соответствующего цилиндрического агломерата и затем его сферонизировали до круглых сфер. Перед помещением в капсулы сферы высушили в оборудовании с псевдооживленным

15

слоем; шарикам придали целевой размер и смазали их тальком и кальция стеаратом. Полученные сферы загрузили в твердые желатиновые капсулы.

Таблица 29

Качественный и количественный состав PR D композиций

Ингредиенты	Количество в одной единице дозирования			
	1,5 мг (№№ партий 2308, 2310, 2311)		24 мг (№№ партий 2312, 2313, 2315)	
	мг/капсулу	(%)	мг/капсулу	(%)
Карипразина гидрохлорид	1,628	4,28	26,048	4,28
Целлюлоза, микрокристаллическая, тип 101	26,302	69,22	420,832	69,22
Полимер полиакриловой кислоты (CARBOPOL 974 P)	2,850	7,50	45,600	7,50
Кальция хлорид	1,140	3,00	18,240	3,00
Каприлокапроилполиоксилглицериды	3,800	10,00	60,800	10,00
Полиэтиленгликоль	1,900	5,00	30,400	5,00
Тальк	0,190	0,50	3,040	0,50
Кальция стеарат	0,190	0,50	3,040	0,50
Всего (мг/%)	38	100	608	100

5

PR D композиции демонстрируют профиль высвобождения *in vitro*, в котором в среднем не более чем от примерно 15% до примерно 45% общего карипразина высвобождается в течение 1 часа, не более чем от примерно 48% до примерно 80% общего карипразина высвобождается в течение 3 часов и не менее чем примерно 80% общего карипразина высвобождается в течение 8 часов после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.

10

Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда 900 мл ацетатного буфера с pH = 5,0 – время обработки 8 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 30

Результаты испытаний на растворение различных PR D композиций

Время (часы)	1,5 мг Высвобождение (%)			24 мг Высвобождение (%)		
	2308	2310	2311	2312	2313	2315
0	0	0	0	0	0	0
1	26	23	23	38	37	38
2	48	43	44	60	60	61
3	64	59	61	74	76	76
4	77	72	74	85	87	87
6	94	90	91	96	99	98
8	101	99	98	100	101	102

Пример 12

5

Капсулы (PR E), содержащие биоадгезивные сферы

PR E композиции приготовили аналогично PR D капсулам (Пример 11). Различие между композициями состоит в том, что PR E композиции не содержат электролитов, таких как  $\text{CaCl}_2$ , для достижения лучшей эластичности сфер.

Таблица 31

Качественный и количественный состав различных PR E композиций

Ингредиенты	Количество в одной единице дозирования			
	1,5 мг (№№ партий 1С73, 1С74)		24 мг (№№ партий – 1С76- 1С78)	
	мг/капсулу	(%)	мг/капсулу	(%)
Карипразина гидрохлорид	1,628	10,85	26,048	10,85
Целлюлоза, микрокристаллическая, тип 101	9,997	66,65	159,960	66,65
Полимер полиакриловой кислоты (CARBOPOL 974 P)	1,125	7,5	18,000	7,5
Каприлокапроилполиоксилглицериды	1,500	10,0	24,000	10,0
Полиэтиленгликоль	0,750	5	12,000	5
Всего (мг/%)	15	100	240	100

- PR E композиции демонстрируют профиль высвобождения *in vitro*, в котором
- 5 в среднем не более чем от примерно 15% до примерно 45% общего карипразина высвобождается в течение 2 часов, не более чем от примерно 48% до примерно 80% общего карипразина высвобождается в течение 10 часов и не менее чем примерно 80% общего карипразина высвобождается в течение 16 часов после помещения в стандартные условия для испытания на растворение.
- 10 Способ растворения: Аппарат № 1 (корзина); среда 900 мл ацетатного буфера с pH = 5,0 – время обработки 8 часов; температура 37°C ± 0,5°C; скорость вращения: 50 об/мин.

Таблица 32

Результаты испытания на растворение различных PR E композиций

Время (часы)	1,5 мг Высвобождение (%)		24 мг Высвобождение (%)		
	1C73	1C74	1C76	1C77	1C78
2	32	24	29	30	28
4	45	38	43	45	43
6	56	51	53	56	54
8	67	61	62	66	64
10	77	72	71	75	73
12	85	81	79	82	82
14	91	88	86	90	89
16	96	93	92	96	95

Соотношение жидкости и твердого материала совместно с размером частиц, распределением частиц по размеру и гладкостью поверхности отверстий экструдера существенно влияют на качество экструдатов. Конечная сушка обеспечивает твердость гранул.

Известно, что такой подход снижает вязкость полиакриловых кислот за счет нарушения взаимодействий между карбоксилатными группами соседних полимерных молекул, в результате чего снижаются их биоадгезивные свойства, однако он значительно снижает эластичность экструдатов, которая является критической для стадии сферонизации. Количество воды, скорость экструзии, скорость сферонизации и время необходимо оптимизировать для получения наивысших выходов и сферичности. В присутствии электролитов (например, кальция хлорида) переработку производить легче, но электролит оказывает отрицательное влияние на биоадгезию и высвобождение лекарственного средства. Кроме того, использование электролитов не решало проблему полностью, поскольку форма шариков не является сферической, а липкость вызывает агломерацию во время процесса.

Кроме того, испытали неионогенное поверхностно-активное вещество для обеспечения полного растворения карипразина в верхних отделах желудочно-кишечного тракта во время длительного периода высвобождения. Неожиданно было обнаружено, что использование жидкостей для повышения растворимости

полностью решает проблему со слипанием, и можно получить сферические шарики. Композиции по настоящему изобретению содержат растворители, повышающие растворимость, выбранные из группы, состоящей из каприлокапроилмакроголглицеридов, 1,2,3-пропантриола, молочной кислоты, лауроилполиоксилглицеридов, полиоксилглицеридов, полиоксиэтиленгликоля, 2-гидроксипропанола.

Тем не менее, способ получения биоадгезивных сфер является сложным и экономически невыгодным, поэтому этот вариант осуществления настоящего изобретения не является предпочтительным.

10

### Пример 13

#### Исследование Фазы I с однократным введением дозы

На основании результатов доклинических фармакокинетических исследований и экономических соображений два различных типа композиций (PR A и PR B) были выбраны для клинических исследований с целью их сравнения, поскольку с ними были получены наиболее подходящие результаты по AUC (экспозиции) совместно с низкими значениями  $C_{max}$ .

Исследование Фазы I с однократным введением дозы было спланировано с целью оценки фармакокинетических профилей двух указанных композиций с модифицированным высвобождением по сравнению с композицией с немедленным высвобождением у здоровых людей.

Сводные описательные статистические данные по основным фармакокинетическим параметрам карипразина после однократного введения IR, PR A и PR B композиций здоровым добровольцам мужского пола приведены в Таблице 33 ниже ( $C_{max}$ : максимальная наблюдавшаяся концентрация в плазме крови;  $T_{max}$ : время до достижения  $C_{max}$ ;  $AUC_{0-t}$ : площадь под графиком зависимости концентрации в плазме крови от времени, начиная от нулевого времени и до последней поддающейся количественному определению концентрации;  $T_{last}$ : время до последней поддающейся количественному определению концентрации;  $AUC_{0-\infty}$ : площадь под графиком зависимости концентрации в плазме крови от времени, начиная от нулевого времени и до бесконечности (экстраполяция);  $AUC\%_{Extra}$ : процент экстраполированной площади от  $AUC_{0-\infty}$ ;  $MRT_{0-\infty}$ : среднее время удержания, начиная от нулевого времени и до бесконечности (экстраполяция);  $t_{1/2}$ : кажущийся

конечный период полувыведения;  $CL/F$ : кажущийся оральный клиренс;  $V_z/F$ : кажущийся объем распределения).

Таблица 33

Описательные статистические данные по основным фармакокинетическим параметрам общего карипразина после однократного орального введения IR, PR А или PR В композиций в дозе, равной 1,5 мг, здоровым добровольцам мужского пола

Общий карипразин										
	$C_{\max}$ (ммоль/л)	$T_{\max}$ (ч)	$AUC_{0-t}$ (ч*нмоль/л)	$T_{\text{last}}$ (ч)	$AUC_{0-\infty}$ (ч*нмоль/л)	$AUC\%_{\text{Extra}}$ (%)	$MRT_{0-\infty}$ (ч)	$t_{1/2}$ (ч)	CL/F (л/ч)	$V_z/F$ (л)
Введение IR композиции										
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Среднее	2,834	4	240	653	329	26,5	492	386	11,42	6114
SD	0,902	2	60	78	84	7,8	150	115	3,22	1988
CV%	31,8	46,9	25,1	11,9	25,5	29,6	30,4	29,7	28,2	32,5
Мин	1,250	2	128	336	166	10,7	191	143	7,32	3206
Медиана	2,713	3	238	672	324	26,9	497	402	10,82	5906
Макс	5,019	9	396	672	479	44,8	864	654	21,08	14118
Введение PR А композиции										
N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Среднее	1,027	33	205	667	286	28,1	530	393	12,98	7152
SD	0,428	14	51	28	70	7,8	134	106	3,17	1819
CV%	41,6	43,0	25,1	4,1	24,4	27,7	25,3	26,9	24,4	25,4
Мин	0,505	5	136	504	177	13,2	321	243	7,68	3677
Медиана	0,857	36	194	672	275	27,5	513	375	12,77	7333
Макс	2,522	72	359	672	457	46,1	912	703	19,82	10554

Введение PR В композиции										
N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Среднее	0,950	34	196	672	284	29,3	567	428	13,47	7915
SD	0,272	11	50	0	86	10,4	204	151	4,12	2489
CV%	28,6	32,3	25,6	0,0	30,2	35,6	35,9	35,3	30,6	31,5
Мин	0,436	5	108	672	130	13,8	318	251	6,35	4501
Медиана	0,934	36	185	672	272	27,9	519	408	12,90	7443
Макс	1,628	48	308	672	553	53,8	1144	849	27,03	14866

В целом, две композиции с пролонгированным высвобождением продемонстрировали общие экспозиции карипразина ( $AUC_{0-\infty}$ ), сравнимые с экспозициями IR композиции, при этом максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигалась позже и была ниже. Неожиданно было обнаружено, что две композиции с пролонгированным высвобождением – плавающие таблетки, помещенные в кислую среду, и простые матричные таблетки – были очень сходными друг с другом.

Медианное значение  $T_{max}$  общего карипразина в случае IR композиции было равно 3 часам, тогда как у композиций с пролонгированным высвобождением (PR A и PR B) медианные значения  $T_{max}$  были увеличены до 36 часов. Среднее значение ( $\pm SD$ )  $C_{max}$  общего карипразина было равно 2,834 ( $\pm 0,902$ ) нмоль/л в случае IR композиции, и оно было снижено до 1,027 ( $\pm 0,428$ ) и 0,950 ( $\pm 0,272$ ) нмоль/л в случае композиций с пролонгированным высвобождением PR A и PR B, соответственно. Среднее значение ( $\pm SD$ )  $AUC_{0-\infty}$  для общего карипразина было равно 329 ( $\pm 84$ ) ч\*нмоль/л в случае IR композиции и 286 ( $\pm 70$ ) и 284 ( $\pm 86$ ) ч\*нмоль/л в случае композиций с пролонгированным высвобождением PR A и PR B, соответственно.

Профили «средняя концентрация в плазме крови – время» общего карипразина после однократного орального введения IR, PR A и PR B композиций в дозе, равной 1,5 мг, здоровым добровольцам мужского пола проиллюстрированы на Фиг. 1.

Результаты показали, что однократные дозы карипразина, равные 1,5 мг, введенные в форме PR A таблеток и PR B таблеток дали сходные фармакокинетические результаты у здоровых добровольцев. Две PR таблетки привели к системной экспозиции ( $AUC_{0-\infty}$  или  $AUC_{0-t}$ ) карипразином, которая была сопоставимой с системной экспозицией после приема IR капсулы натошак, тогда как  $C_{max}$  каждого анализа была ниже, а  $T_{max}$  было более длительным, чем в случае IR капсулы. Обе PR композиции продемонстрировали сходные системные экспозиции ( $AUC_{0-\infty}$ ) натошак и не натошак. В целом, влияние приема пищи на две композиции с модифицированным выделением было сходным.

Исходя из предшествующего уровня техники, специалист в данной области техники мог ожидать, что полимерные соединения и подкислители и/или агенты, обеспечивающие удержание в желудке (такие как источник карбоната и/или биоадгезивные соединения), являются необходимыми компонентами для разработки фармацевтической композиции, содержащей карипразин. В

противоположность этому, неожиданно было обнаружено, что самая простая композиция в форме матричной таблетки без использования специальных добавок способна обеспечить соответствующую систему с пролонгированным высвобождением, обладающую рН-независимой биологической доступностью, для композиции карипразина гидрохлорида. Форма матричной таблетки без модификатора рН, и/или газообразующего агента, и/или биоадгезивного материала продемонстрировала такие же характеристики, что и более сложные комплексные системы, содержащие ряд специальных добавок, а именно – значение AUC не снижалось, а значение  $C_{max}$  не увеличивалось.

10 Эти результаты были неожиданными с учетом того, что наиболее важные фармакокинетические параметры были одинаковыми у двух различных композиций с модифицированным высвобождением. Был сделан вывод о том, что простая PR В композиция без каких-либо дополнительных агентов, полученная в простом производственном процессе, продемонстрировала желаемые характеристики  
15 композиции карипразина с модифицированным высвобождением, и фактически PR В композиция конкурирует с более сложной PR А композицией. Поскольку PR В таблетка соответствует цели разработки и хорошо выполняет поставленные задачи, применение более сложной системы доставки, например – плавающей таблетки или биоадгезивных сфер, не требуется для превосходного осуществления нового  
20 режима дозирования, включающего карипразина гидрохлорид или его фармацевтически приемлемые соли.

Соответственно, разработка принесла реальный сюрприз, поскольку она показала, что нет необходимости в разработке сложных гастроретентивных флотулирующих систем и использования биоадгезивных полимеров, рН-зависимых  
25 наполнителей и рН-модифицирующих агентов в различных системах доставки, поскольку PR В таблетка неожиданно соответствует всем ожиданиям. В то же время использование более сложных систем доставки обычно является чувствительным к требуемым испытаниям на стабильность и более требовательным к технологии (вследствие использования специальных добавок, сложных производственных систем и оборудования), хотя оно не может обеспечить существенного  
30 преимущества.

С клинической точки зрения введение оральной композиции реже чем один раз в сутки является выгодным, особенно при долгосрочном лечении болезней центральной нервной системы, включая шизофрению. Для достижения этой цели

была необходимой композиция карипразина с модифицированным высвобождением, обеспечивающая по существу такую же системную экспозицию, что и IR капсула, и не более высокую  $C_{max}$ , чем  $C_{max}$  IR капсулы. После получения всех результатов аналитических исследований, доклинических и клинических исследований нескольких систем с модифицированным высвобождением был сделан вывод о том, что желаемые характеристики композиции карипразина с модифицированным высвобождением, обеспечивающей достаточную системную экспозицию при приеме реже одного раза в сутки, успешно достигнуты в простой матричной композиции без специальных агентов. Мы находим эти результаты наиболее неожиданными и удивительными.

#### Пример 14

##### Фармакокинетическое моделирование

Композиции карипразина с немедленным высвобождением (IR композиции) в характерном случае назначают в низких дозах (например, от 1,5 мг/сутки до 6 мг/сутки) и прогрессивно увеличивают частоту введения и дозу с течением времени до достижения стационарной концентрации в сыворотке, которая является терапевтически эффективной. Согласно рекомендациям по применению, утвержденным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA; от англ.: Food and Drug Administration), композицию карипразина с немедленным высвобождением (IR композицию) вначале назначают пациентам в дозе, равной 1,5 мг в сутки. При использовании композиции с модифицированным высвобождением, содержащей более высокую дозу карипразина, можно достичь терапевтически эффективной стационарной концентрации значительно быстрее без использования режима с увеличением дозы, однако это еще не приемлемо на данной стадии разработки. Соответственно,  $C_{max}$  композиции с модифицированным высвобождением снижена по сравнению с композицией с немедленным высвобождением, несмотря на то, что введенная доза выше, чем доза композиции с немедленным высвобождением. Для того чтобы определить наиболее подходящую композицию, с использованием моделирующей программы рассчитали фармакокинетические профили в крови для фармацевтических композиций по настоящему изобретению. В этой модели фармакокинетические параметры после введения композиций карипразина с модифицированным высвобождением в высоких дозах были предсказаны на

основании однократного введения дозы, равной 1,5 мг/сутки, здоровым добровольцам.

С использованием композиций и профилей растворения, описанных в Примере 13, а также концентраций в сыворотке крови, достигнутых после однократных введений карипразина, рассчитали значения AUC и  $C_{max}$  с использованием фармакокинетического программного обеспечения GastroPlus™, чтобы предсказать влияние физиологических и биохимических процессов на биодоступность орального лекарственного средства при использовании композиций с модифицированным высвобождением в различных дозах и режимах дозирования по сравнению с соответствующими дозами IR композиций.

Программное обеспечение GastroPlus™ использовали для моделирования концентраций карипразина в плазме крови при более высоких дозах, чем дозы, использованные в клиническом исследовании. GastroPlus™ - это усовершенствованное программное обеспечение, которое моделирует всасывание, фармакокинетические и фармакодинамические параметры для лекарственных средств, вводимых внутривенным, оральным, окулярным и пульмонарным путями человеку и животным в доклинических исследованиях. Исходной моделью является Advanced Compartmental Absorption and Transit (ACAT) модель. С 1997 г. компания Simulations Plus довела модель ACAT до высокого уровня, обеспечив самую точную, гибкую и мощную программу для моделирования в данной области техники.

Для построения модели измерили физико-химические (рKa, данные по зависимости растворимости от pH, включая биорелевантную растворимость, logP, проницаемость через клетки Caco2, распределение частиц по размеру) и биофармацевтические параметры (кривая зависимости концентрации в плазме крови от времени, отношение концентраций в крови и плазме, несвязанная фракция в плазме (%)). Для определения фармакокинетических параметров, включающих клиренс и объем распределения, были определены константы скорости K12 и K21 посредством подгонки двухкамерной модели к кривой зависимости концентрации в плазме от времени (с использованием PKPlus модуля в программном обеспечении GastroPlus); для определения профиля «высвобождение (%) *in vivo* – время» использовали модуль IVIVC в программном обеспечении GastroPlus.

В Таблице 34 приведены результаты моделирования с использованием программного обеспечения GastroPlus для 31-дневного интервала.

Таблица 34

Моделирование с использованием GastroPlus™ (31-дневный интервал)

Доза (мг)	Частота дозирования (сутки)	PR В C <sub>max</sub> (нг/мл)	PR В AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)	IR C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)	PRB/IR % C <sub>max</sub>	PRB/IR % AUC
6	4	2,378	1071,3	15,19	924,79	15,66	115,84
6	2	2,454	1328,7	23,99	923,85	10,23	143,82
9	2	3,580	1942,0	35,98	1384,97	9,95	140,22
9	3	2,587	1271,0	27,09	1385,87	9,55	91,71
10,5	7	3,289	1162,6	20,24	1618,26	16,25	71,84
12	2	4,647	2525,8	47,96	1846,07	9,69	136,82
12	4	4,645	2108,0	30,37	1848,12	15,29	114,06
18	3	4,782	2368,3	54,14	2768,96	8,83	85,53
18	4	6,760	3097,1	45,54	2770,29	14,84	111,80
21	7	6,576	2324,8	40,47	3234,14	16,25	71,88
21	14	5,381	4343,4	32,22	3233,77	16,70	134,31
24	4	8,043	3760,1	60,71	3692,63	13,3	101,8
31,5	7	9,843	3482,4	60,7	4849,28	16,22	71,81
42	7	12,960	4608,6	80,93	6464,15	16,01	71,29

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пригодная для орального введения твердая фармацевтическая композиция для модифицированного высвобождения карипразина или его фармацевтически приемлемых солей, отличающаяся тем, что композиция содержит терапевтически эффективное количество карипразина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один модифицирующий высвобождение агент.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция содержит терапевтически эффективное количество карипразина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один модифицирующий высвобождение агент, пригодный для снижения  $C_{max}$  и удержания значений AUC в диапазоне эффективных и переносимых терапевтических суточных доз с целью пролонгированного действия при желаемой частоте введения независимо от места высвобождения лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что она содержит от примерно 1,5 мг до примерно 84 мг, в том числе – примерно 1,5 мг, примерно 3 мг, примерно 4,5 мг, примерно 6 мг, примерно 9 мг, примерно 10,5 мг, примерно 12 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 21 мг, примерно 24 мг, примерно 27 мг, примерно 30 мг, примерно 31,5 мг, примерно 42 мг, примерно 60 мг, примерно 63 мг или примерно 84 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

4. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 3, отличающаяся тем, что она содержит от примерно 1,5 мг до примерно 31,5 мг, в том числе – примерно 1,5 мг, примерно 3 мг, примерно 4,5 мг, примерно 6 мг, примерно 9 мг, примерно 10,5 мг, примерно 12 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 21 мг, примерно 24 мг, примерно 27 мг, примерно 30 мг или примерно 31,5 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

5. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 4, отличающаяся тем, что она содержит от примерно 1,5 мг до примерно 24 мг, в том числе – примерно 1,5 мг, примерно 3 мг, примерно 4,5 мг, примерно 6 мг, примерно 9 мг, примерно 10,5 мг, примерно 12 мг, примерно 15 мг, примерно 18 мг, примерно 21 мг или примерно 24 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

6. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 5 отличающаяся тем, что она содержит от примерно 1,5 мг до примерно 12 мг, в том числе – примерно 1,5 мг, примерно 3 мг, примерно 4,5 мг, примерно 6 мг, примерно 9 мг, примерно 10,5 мг или примерно 12 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

7. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 4, отличающаяся тем, что она содержит от примерно 6 мг до примерно 30 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

8. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 5, отличающаяся тем, что она содержит от примерно 6 мг до примерно 24 мг карипразина в форме фармацевтически приемлемой соли.

9. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 3, отличающаяся тем, что она содержит от примерно 1,5 мг до примерно 84 мг карипразина в форме гидрохлоридной соли.

10. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 4, отличающаяся тем, что она содержит от примерно 6 мг до примерно 30 мг карипразина в форме гидрохлоридной соли.

11. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 5, отличающаяся тем, что она содержит от примерно 6 мг до примерно 24 мг карипразина в форме гидрохлоридной соли.

12. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 8, отличающаяся тем, что она содержит фармацевтически приемлемую соль карипразина, выбранную из группы, содержащей соль хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, бромистоводородной кислоты, бензойной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, салициловой кислоты, миндальной кислоты и угольной кислоты.

13. Твердая фармацевтическая композиция по п. 12, отличающаяся тем, что она содержит фармацевтически приемлемую соль карипразина, выбранную из группы, содержащей соль хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты и метансульфоновой кислоты.

14. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 13, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один модифицирующий высвобождение агент, выбранный из группы, содержащей гидрофильные и гидрофобные полимеры.

5 15. Твердая фармацевтическая композиция по п. 14, отличающаяся тем, что она содержит в качестве модифицирующего высвобождение агента по меньшей мере один гидрофильный полимер.

10 16. Твердая фармацевтическая композиция по п. 14 или п. 15, отличающаяся тем, что она содержит в качестве модифицирующего высвобождение агента по меньшей мере один полимер на основе целлюлозы.

15 17. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 14 по 16, отличающаяся тем, что она содержит в качестве модифицирующего высвобождение агента по меньшей мере один полимер на основе целлюлозы, выбранный из группы, содержащей гидроксипропилцеллюлозу (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НЕС), гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу.

20 18. Твердая фармацевтическая композиция по п. 14, отличающаяся тем, что она содержит в качестве модифицирующего высвобождение агента по меньшей мере один гидрофобный полимер.

19. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 14 по 18, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один модифицирующий высвобождение агент в количестве, лежащем в диапазоне от примерно 15 масс. % до примерно 75 масс. %.

25 20. Твердая фармацевтическая композиция по п. 19, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один модифицирующий высвобождение агент в количестве, лежащем в диапазоне от примерно 25 масс. % до примерно 65 масс. %.

30 21. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 20, отличающаяся тем, что она содержит дополнительные наполнители, по отдельности или в любой комбинации, выбранные из группы, содержащей разбавители, смазывающие вещества, связующие, средства, способствующие

гранулированию, газообразующие компоненты, пленкообразователи и скользящие вещества.

22. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 21, отличающаяся тем, что она имеет форму композиции для орального введения, включающей таблетки, капсулы, гранулы, порошки, микросферы, пеллеты и шарики.

23. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 22, отличающаяся тем, что она имеет профиль растворения, в котором от примерно 25% до примерно 70% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 4 часов, от примерно 45% до примерно 100% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 8 часов и от примерно 65% до примерно 100% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 12 часов.

24. Твердая фармацевтическая композиция по п. 23, отличающаяся тем, что она имеет профиль растворения, в котором от примерно 30% до примерно 65% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 4 часов, от примерно 50% до примерно 95% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 8 часов и от примерно 70% до примерно 100% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 12 часов.

25. Твердая фармацевтическая композиция по п. 23 или п. 24, отличающаяся тем, что она имеет профиль растворения, в котором от примерно 35% до примерно 60% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 4 часов, от примерно 55% до примерно 90% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 8 часов и от примерно 75% до примерно 100% от общего количества карипразина переходит в раствор в течение 12 часов.

26. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 25, отличающаяся тем, что она имеет значение AUC для карипразина после орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 60% до примерно 145% от значения AUC, достигаемого при использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в эквивалентной дозе.

27. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 26, отличающаяся тем, что она имеет значение AUC для карипразина после

орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 80% до примерно 125% от значения AUC, достигаемого при использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в эквивалентной дозе.

5           28. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 27, отличающаяся тем, что она имеет значение AUC для карипразина после орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 85% до примерно 115% от значения AUC, достигаемого при использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в  
10 эквивалентной дозе.

          29. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 28, отличающаяся тем, что она имеет значение AUC для карипразина после орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 90% до примерно 105% от значения AUC, достигаемого при использовании лекарственной формы с  
15 немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в эквивалентной дозе.

          30. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 29, отличающаяся тем, что она имеет значение AUC для карипразина после орального введения, которое лежит в диапазоне от примерно 95% до примерно  
20 100% от значения AUC, достигаемого при использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением (IR) карипразина при оральном введении в эквивалентной дозе.

          31. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 30, отличающаяся тем, что она имеет фармакокинетический (PK) профиль у  
25 человека после орального введения, в котором  $C_{max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 40% от  $C_{max}$ , полученной при использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем PK профиль получен в PK эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи  
30 ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем PK профиль основан на концентрациях в плазме крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

32. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 31, отличающаяся тем, что она имеет фармакокинетический (PK) профиль у человека после орального введения, в котором  $C_{\max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 30% от  $C_{\max}$ , полученной при использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем PK профиль получен в PK эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем PK профиль основан на концентрациях в плазме крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

33. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 32, отличающаяся тем, что она имеет фармакокинетический (PK) профиль у человека после орального введения, в котором  $C_{\max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 20% от  $C_{\max}$ , полученной при использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем PK профиль получен в PK эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем PK профиль основан на концентрациях в плазме крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

34. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 33, отличающаяся тем, что она имеет фармакокинетический (PK) профиль у человека после орального введения, в котором  $C_{\max}$  лежит в диапазоне от примерно 8% до примерно 15% от  $C_{\max}$ , полученной при использовании IR композиции, содержащей такое же количество карипразина, что и фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением; причем PK профиль получен в PK эксперименте, выполненном на человеке, воздерживавшемся от приема пищи ночью в течение по меньшей мере восьми часов перед приемом дозы; причем PK профиль основан на концентрациях в плазме крови общего карипразина; и причем фармацевтическая композиция содержит карипразин в терапевтически эффективном количестве.

35. Твердые фармацевтические композиции по любому из пунктов с 1 по 34 для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции реже одного раза в сутки.

36. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 34 для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции один раз за период, лежащий в диапазоне от 2 суток до 14 суток.

37. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 34 для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые двое суток.

38. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 34 для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые трое суток.

39. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 34 для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые четверо суток.

40. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 34 для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые семь суток.

41. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 34 для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или

профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые десять суток.

42. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 34 для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые четырнадцать суток.

43. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 1 по 42 для применения в лечении и/или профилактике патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, выбранных из группы, включающей психозы (включая шизофрению и шизоаффективные расстройства), злоупотребление лекарственными средствами, когнитивные нарушения, сопутствующие шизофрении (включая позитивные симптомы, негативные симптомы и когнитивные симптомы), когнитивные расстройства от легкой до умеренной степени, деменцию, психотические состояния, связанные с деменцией, нарушения пищевого поведения, нарушения, связанные с дефицитом внимания, синдром гиперактивности у детей, психотическую депрессию, манию, параноидальные и бредовые расстройства, дискинетические расстройства, тревожные расстройства, сексуальную дисфункцию, нарушения сна, рвоту, агрессию и аутизм.

44. Твердая фармацевтическая композиция по п. 43 для применения в лечении и/или профилактике шизофрении и/или мании.

45. Применение фармацевтической композиции по любому из пунктов с 1 по 34 для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции реже одного раза в сутки.

46. Применение фармацевтической композиции по любому из пунктов с 1 по 34 для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции один раз за период, лежащий в диапазоне от 2 суток до 14 суток.

47. Применение фармацевтической композиции по любому из пунктов с 1 по 34 для производства медикамента для лечения и/или профилактики

патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые двое суток.

5 48. Применение фармацевтической композиции по любому из пунктов с 1 по 34 для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые трое суток.

10 49. Применение фармацевтической композиции по любому из пунктов с 1 по 34 для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые четверо суток.

15 50. Применение фармацевтической композиции по любому из пунктов с 1 по 34 для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые семь суток.

20 51. Применение фармацевтической композиции по любому из пунктов с 1 по 34 для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые десять суток.

25 52. Применение фармацевтической композиции по любому из пунктов с 1 по 34 для производства медикамента для лечения и/или профилактики патологических состояний, требующих модуляции допаминовых рецепторов, причем лечение и/или профилактика включает введение фармацевтической композиции через каждые четырнадцать суток.

30 53. Применение по любому из пунктов с 45 по 52, отличающееся тем, что патологические состояния, требующие модуляции допаминовых рецепторов, выбраны из группы, включающей психозы (включая шизофрению и шизоаффективные расстройства), злоупотребление лекарственными средствами, когнитивные нарушения, сопутствующие шизофрении (включая позитивные

симптомы, негативные симптомы и когнитивные симптомы), когнитивные расстройства от легкой до умеренной степени, деменцию, психотические состояния, связанные с деменцией, нарушения пищевого поведения, нарушения, связанные с дефицитом внимания, синдром гиперактивности у детей, психотическую депрессию, 5 манию, параноидальные и бредовые расстройства, дискинетические расстройства, тревожные расстройства, сексуальную дисфункцию, нарушения сна, рвоту, агрессию и аутизм.

54. Применение по п. 53, отличающееся тем, что патологические состояния выбраны из группы, включающей шизофрению и/или манию.

10 55. Способ приготовления фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением по любому из пунктов с 1 по 34 в различных лекарственных формах, причем композиции получают стандартными способами, известными в данной области техники, включая прямое прессование с получением 15 таблеток и необязательное нанесение покрытия на таблетки; гранулирование в псевдооживленном слое с последующим прессованием; экструзию и сферонизацию ингредиентов и последующую загрузку полученных сфер в капсулы.

56. Способ по п. 55, включающий стадии:

а) смешивания карипразина с подходящими наполнителями и

б) прямого прессования смеси с получением таблеток.

20 57. Способ по п. 55, включающий стадии:

а) смешивания карипразина с подходящими наполнителями в оборудовании с псевдооживленным слоем;

б) распыления в смесь подходящего наполнителя, растворенного в подходящем растворителе;

25 в) сушки гранул;

д) нанесения на гранулы покрытия из подходящего наполнителя;

е) смешивания гранул с подходящими наполнителями, и

ф) прессования полученной смеси с получением таблеток.

58. Способ по п. 55, включающий стадии:

- a) смешивания карипразина с подходящими наполнителями;
- b) увлажнения полученной смеси;
- c) формования агломерата цилиндрической формы посредством экструзии;
- d) дробления и округления экструдата до круглых гранул посредством сферонизации;
- e) сушки полученных сфер; и
- f) загрузки сфер в подходящие капсулы.

59. Способ лечения пациента, страдающего патологическими состояниями, требующими модуляции допаминовых рецепторов, который включает введение фармацевтических композиций по любому из пунктов с 1 по 34 нуждающемуся в них пациенту реже одного раза в сутки.

60. Способ лечения пациента по п. 59, отличающийся тем, что способ включает введение фармацевтических композиций один раз за период, лежащий в диапазоне от 2 суток до 14 суток.

61. Способ лечения пациента по п. 59, отличающийся тем, что способ включает введение фармацевтических композиций через каждые двое суток.

62. Способ лечения пациента по п. 59, отличающийся тем, что способ включает введение фармацевтических композиций через каждые трое суток.

63. Способ лечения пациента по п. 59, отличающийся тем, что способ включает введение фармацевтических композиций через каждые четверо суток.

64. Способ лечения пациента по п. 59, отличающийся тем, что способ включает введение фармацевтических композиций через каждые семь суток.

65. Способ лечения пациента по п. 59, отличающийся тем, что способ включает введение фармацевтических композиций через каждые десять суток.

66. Способ лечения пациента по п. 59, отличающийся тем, что способ включает введение фармацевтических композиций через каждые четырнадцать суток.

67. Способ лечения пациента по любому из пунктов с 59 по 66, отличающийся тем, что пациент страдает патологическими состояниями,

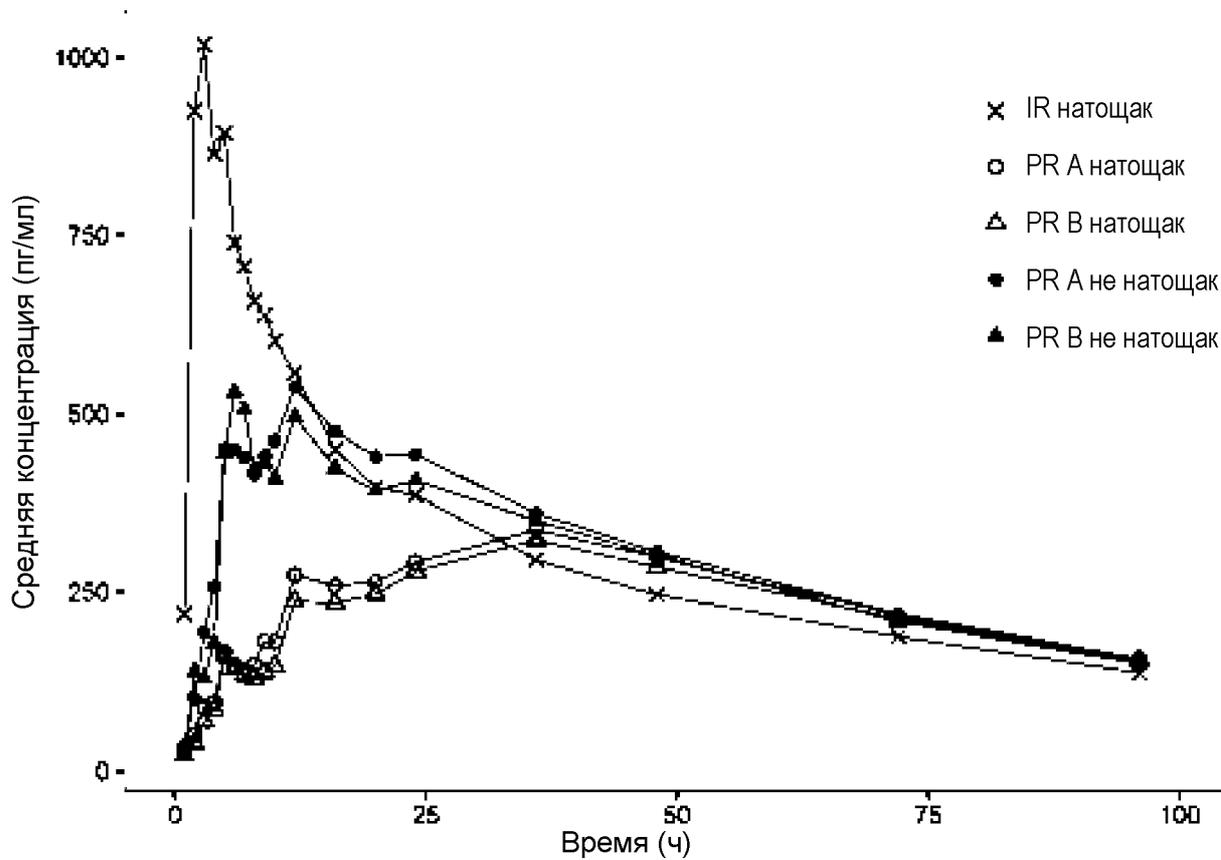
требующими модуляции допаминовых рецепторов, такими как психозы (включая шизофрению и шизоаффективные расстройства), злоупотребление лекарственными средствами, когнитивные нарушения, сопутствующие шизофрении (включая позитивные симптомы, негативные симптомы и когнитивные симптомы),

5 когнитивные расстройства от легкой до умеренной степени, деменция, психотические состояния, связанные с деменцией, нарушения пищевого поведения, нарушения, связанные с дефицитом внимания, синдром гиперактивности у детей, психотическая депрессия, мания, параноидальные и бредовые расстройства, дискинетические расстройства, тревожные расстройства, сексуальная дисфункция,

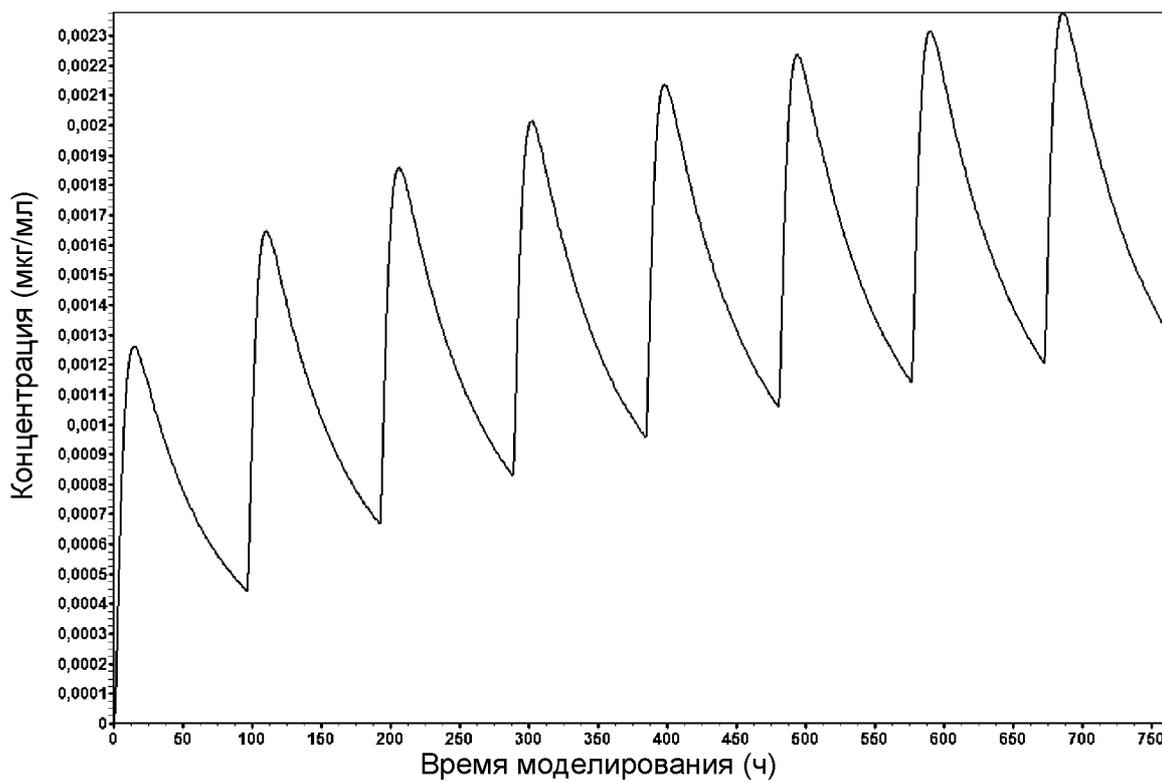
10 нарушения сна, рвота, агрессия и аутизм.

68. Способ лечения пациента по п. 67, отличающийся тем, что пациент страдает шизофренией и/или манией.

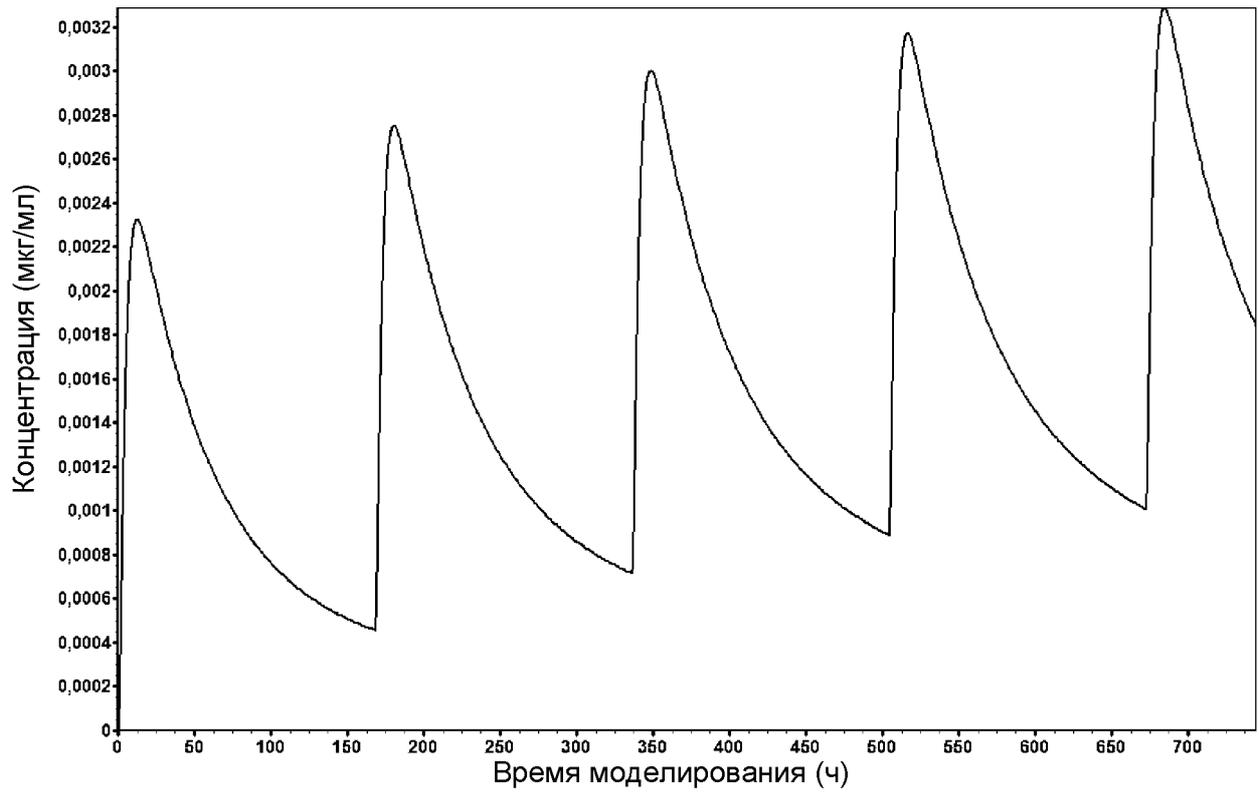
## Карипразин



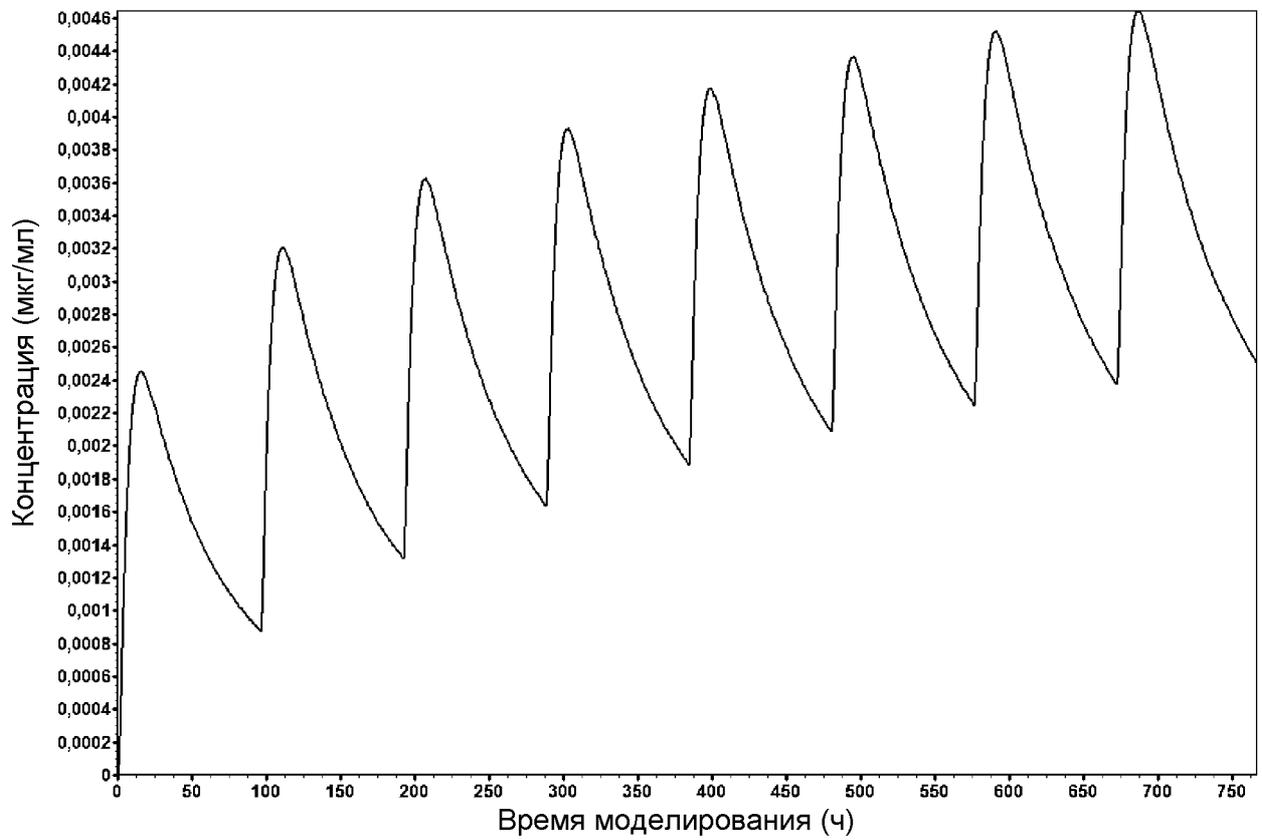
Фиг. 1



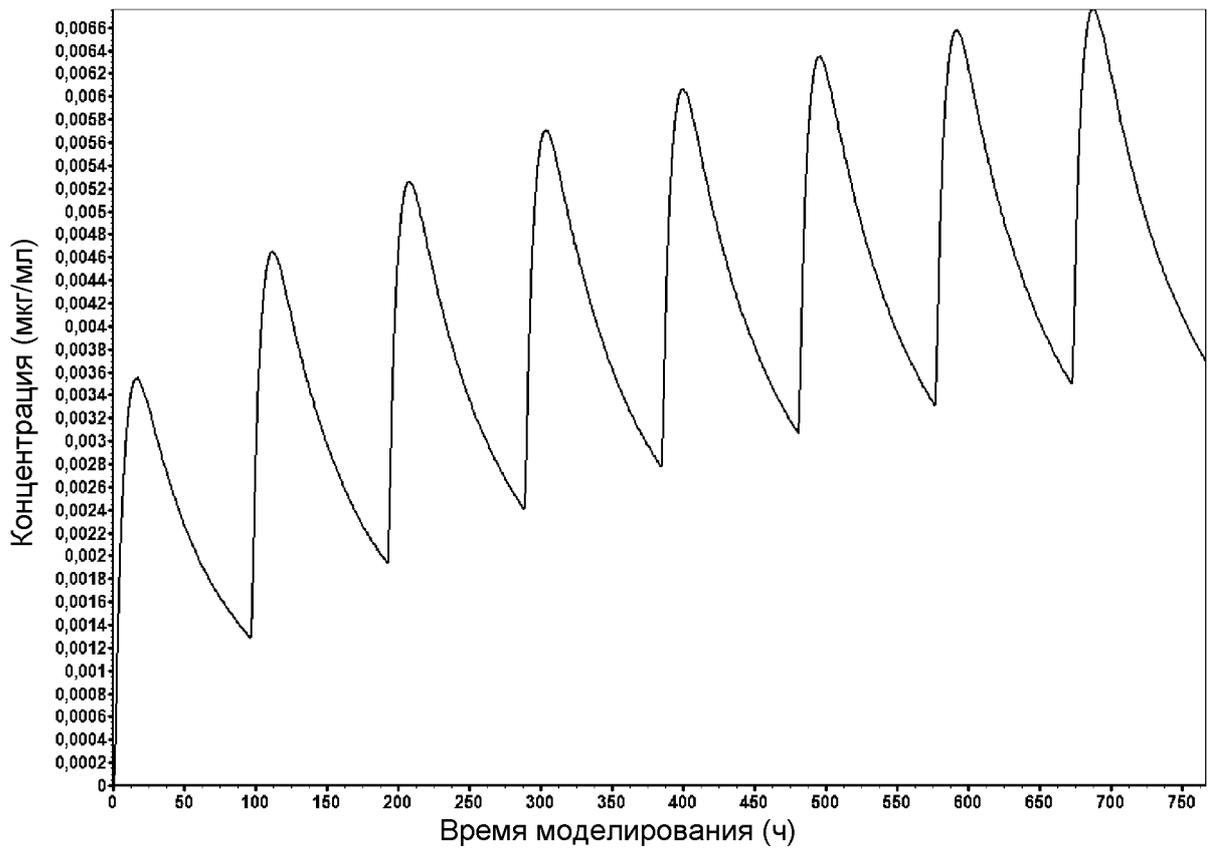
Фиг. 2



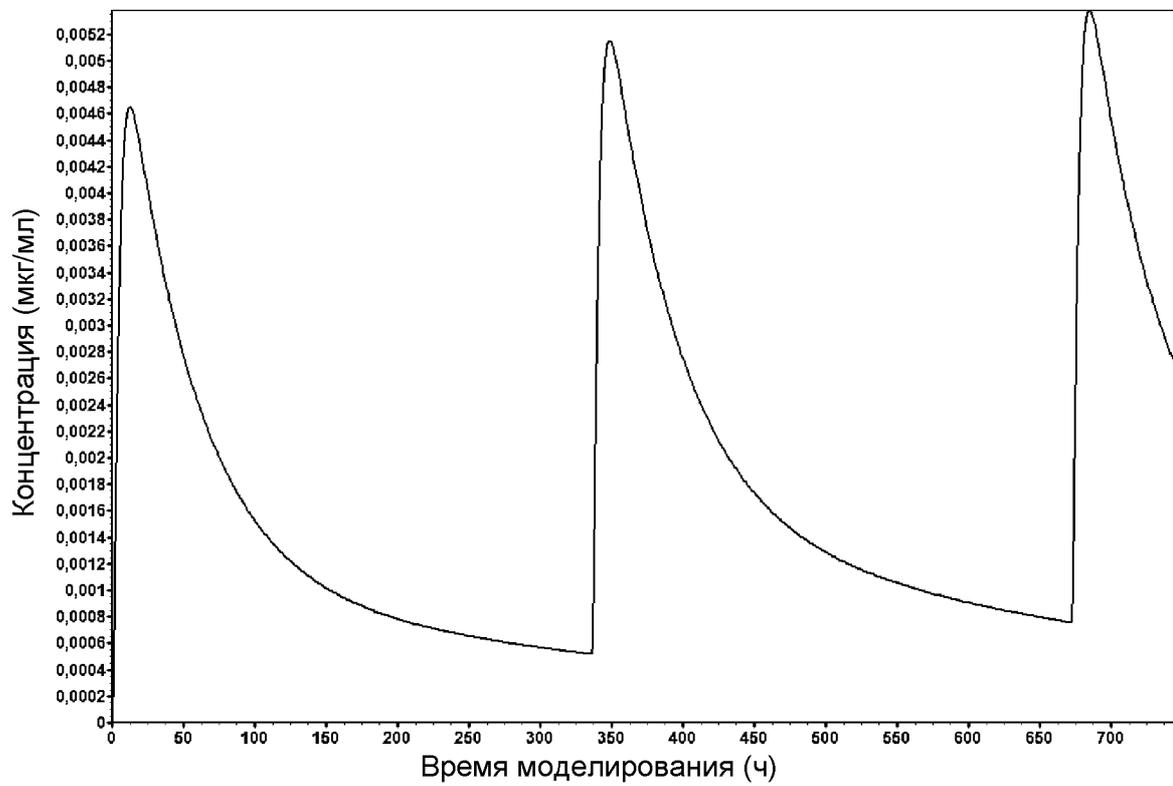
Фиг. 3



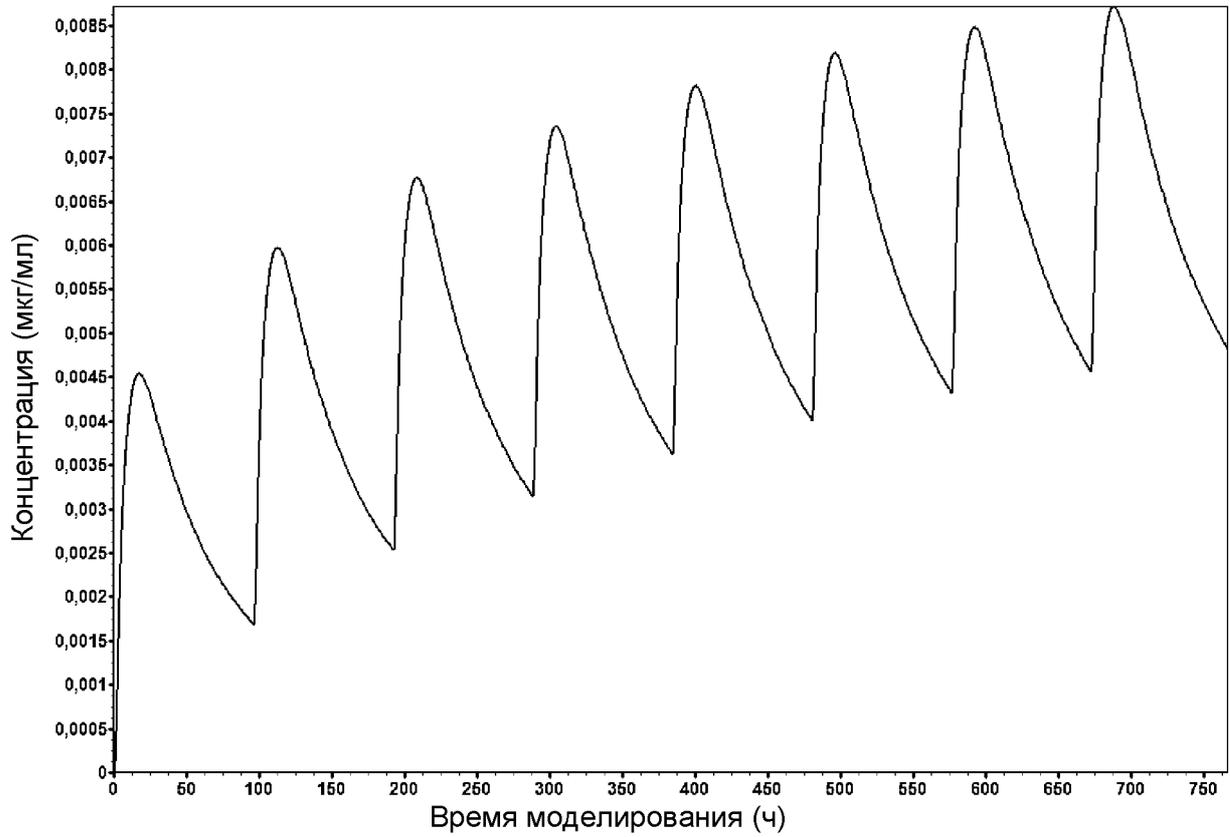
Фиг. 4



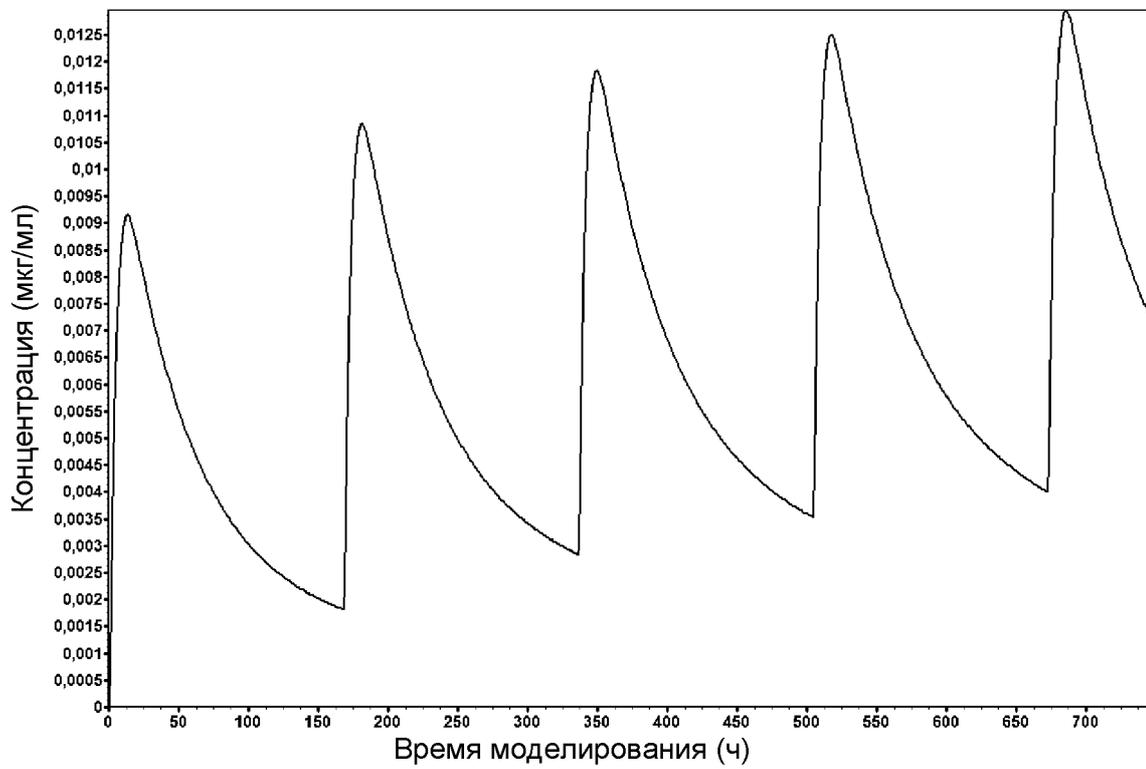
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8