

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047978**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.04

(21) Номер заявки
202190356

(22) Дата подачи заявки
2019.09.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОСЛАБЛЕННЫХ АКТИВАЦИЕЙ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

(31) **62/738,333**

(32) **2018.09.28**

(33) **US**

(43) **2021.08.13**

(86) **PCT/US2019/053429**

(87) **WO 2020/069301 2020.04.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАРУНА ТЕРАПЕУТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Беганкур Эйместер, Рехлендер Брюс,
Тиберт Роч (US)**

(74) Представитель:
Рыбина Н.А. (RU)

(56) US-A1-20110263613
EP-B1-0734259
AU-B2-2003299453
US-B2-6862890
US-A1-20170056347

(57) В изобретении обеспечена пероральная фармацевтическая композиция, содержащая множество гранул ксаномелина, имеющих сердцевину, содержащую ксаномелин или его соль; и множество гранул троспия, имеющих сердцевину, содержащую соль троспия.

047978

B1

047978

B1

Заявка на данный патент заявляет приоритет предварительной заявки на патент США с серийным номером 62/738333, поданной 28 сентября 2018 г., раскрытие которой полностью включено посредством ссылки для всех целей.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям и их применению в качестве фармацевтических средств для лечения расстройств, ослабляемых активацией мускариновых рецепторов у человека или животного.

Уровень техники

Шизофрения поражает от примерно 0,5 до 1% населения. Заболевание характеризуется набором симптомов, разделенных на позитивные (например, галлюцинации, бредовые мысли и т.д.), негативные симптомы (например, социальная изоляция, ангедония и т.д.) и когнитивные симптомы (например, неспособность обрабатывать информацию, плохая кратковременная память и т.д.). Пациенты, страдающие шизофренией, испытывают значительное снижение качества жизни и подвергаются повышенному риску смертности из-за многих факторов, таких как повышенный уровень самоубийств. Экономические затраты из-за шизофрении для общества являются высокими, поскольку больные шизофренией с гораздо большей вероятностью окажутся в заключении, окажутся бездомными или безработными.

Существующие методы лечения шизофрении основаны на рецепторах дофамина и серотонина, как это было в случае с первым антипсихотическим средством, хлорпромазином, открытым в 1952 году. Более 60 лет та же фундаментальная фармакология была стандартом лечения шизофрении. Современные антипсихотические средства эффективны только в отношении позитивных симптомов, а негативные и когнитивные симптомы остаются без лечения. Болезнь Альцгеймера - еще одна терапевтическая область, в которой оказалось чрезвычайно сложно разработать новые методы лечения, с показателем успеха только 0,4% для молекул, которые входят в клиническую разработку и получают одобрение на рынке. В этих областях пациенты отчаянно нуждаются в новых методах лечения, но разработка была чрезвычайно сложной, несмотря на значительные усилия ученых и разработчиков лекарственных средств по всему миру.

Путем активация мускариновой системы с помощью мускариновых агонистов возможно лечить несколько заболеваний, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессия, двигательные расстройства, наркотическая зависимость, боль и нейродегенерация, как, например, таупатии или синуклеинопатии. Мускариновые холинэргические рецепторы представляют собой рецепторы, связанные с G-белками, с пятью различными подтипами рецепторов (M1-M5), каждый из которых обнаруживается в ЦНС с различным распределением в тканях. Подтипы M1 и M4 представляют интерес как терапевтические мишени для различных заболеваний. Например, нормотимики лития и вальпроевая кислота, используемые для лечения биполярной депрессии, могут оказывать свое действие через мускариновую систему, в частности, через рецептор подтипа M4. Генетические данные напрямую связывают мускариновую систему и алкогольную зависимость.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов с шизофренией, использующих ксаномелин, агонист мускариновых холинэргических рецепторов с преимущественной активностью в отношении рецепторов подтипов M1 и M4, шизофрения была ослаблена. Однако, поскольку ксаномелин также связывается с мускариновыми рецепторами за пределами головного мозга, возникает множество серьезных побочных эффектов, включая побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, побочные эффекты со стороны сердца и повышенное слюноотделение. Нежелательные явления, связанные с ограничением дозы, были проблематичными и привели к очень высокому проценту пациентов, прервавших терапию (включая 56% выбывших из исследования в 26-недельном исследовании болезни Альцгеймера) и, в конечном итоге, к приостановлению разработки ксаномелина. Несмотря на ранние обещания, разработка ксаномелина остановилась более чем на 15 лет. Многие компании пытались и терпели неудачу в разработке агонистов мускариновых рецепторов для лечения заболеваний ЦНС, которые позволяли бы избежать этих неприятных побочных эффектов, а на рынке так и не появился такой агонист. Предыдущие усилия по разработке были сосредоточены на медицинской химии с целью разработки молекул, которые были бы более переносимыми, обычно путем отбора подтипов M1 и M4 вместо подтипов мускариновых рецепторов M2 и M3. Однако, активация M1 и/или M4 за пределами головного мозга может все же вызывать непереносимость, связанную с мускарином. Был достигнут очень небольшой прогресс в ослаблении нежелательных явлений из-за активации периферических мускариновых рецепторов.

В данной области остается потребность в фармацевтической композиции с повышенной переносимостью ксаномелина, особенно для лечения когнитивных и психотических расстройств. Приведенные далее варианты осуществления и их аспекты описаны и проиллюстрированы композициями и способами, которые приведены в качестве примеров и иллюстрации, не ограничивая объем. В различных вариантах осуществления одна или несколько из описанных выше проблем были уменьшены или устранены, в то время как другие варианты осуществления направлены на другие улучшения.

Раскрытие сущности изобретения

В данном изобретении обеспечена пероральная фармацевтическая композиция, содержащая множество гранул ксаномелина, содержащих ксаномелин или его соль; и множество гранул троспия, содержащих соль троспия.

В некоторых вариантах осуществления размер гранул ксаномелина составляет от 0,425 мм до 1,18 мм. В некоторых вариантах осуществления размер гранул ксаномелина составляет от 0,6 мм до 0,85 мм. В некоторых вариантах осуществления размер гранул троспия составляет от 0,425 мм до 1,18 мм. В некоторых вариантах осуществления размер гранул троспия составляет от 0,6 мм до 0,85 мм.

В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат примерно в 2,5 раза больше ксаномелина, чем гранулы троспия содержат троспия хлорида.

В некоторых вариантах осуществления множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия имеют скорость растворения более чем примерно 95% в течение примерно первых 45 минут после контакта с водным раствором. В некоторых вариантах осуществления скорость растворения более чем примерно 95% происходит в течение примерно первых 20 минут после контакта с водным раствором.

В некоторых вариантах осуществления при введении пациенту в течение по меньшей мере 7 дней троспия в дозе 20 мг два раза в день пероральная фармацевтическая композиция обеспечивает среднюю C_{\max} троспия 7850 ± 3360 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления при введении пациенту в течение по меньшей мере 7 дней троспия в дозе 20 мг два раза в день пероральная фармацевтическая композиция обеспечивает среднюю AUC_{0-12} 41900 ± 15500 ч·пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления соль ксаномелина представляет собой тартрат ксаномелина. В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат от 30 до 80 мас.% тартрата ксаномелина, как, например, 66 мас.% тартрата ксаномелина. В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат от 15 до 65 мас.% микрокристаллической целлюлозы, как, например, 33,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы. В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат от 0 до 2 мас.% талька, как, например, 0,5 мас.% талька. В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат от 30 до 80 мас.% тартрата ксаномелина, от 15 до 65 мас.% микрокристаллической целлюлозы и от 0 до 2 мас.% талька. В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат 66 мас.% тартрата ксаномелина, 33,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы и 0,5 мас.% талька.

В некоторых вариантах осуществления соль троспия представляет собой троспия хлорид. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат от 8 до 35 мас.% троспия хлорида, как, например, 17,7 мас.% троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат от 25 до 80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, как, например, 46,8 мас.% микрокристаллической целлюлозы. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат от 15 до 70 мас.% моногидрата лактозы, как, например, 35 мас.% моногидрата лактозы. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат от 0 до 2 мас.% талька, как, например, 0,5 мас.% талька. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат от 8 до 35 мас.% троспия хлорида, от 25 до 80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 15 до 70 мас.% моногидрата лактозы и от 0 до 2 мас.% талька. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат 17,7 мас.% троспия хлорида, 46,8 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 35 мас.% моногидрата лактозы и 0,5 мас.% талька.

В некоторых вариантах осуществления пероральная фармацевтическая композиция дополнительно содержит капсулу, содержащую множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет дозировку 50 мг свободного основания ксаномелина и 20 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет дозировку 50 мг свободного основания ксаномелина и 10 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет дозировку 75 мг свободного основания ксаномелина и 20 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет дозировку 75 мг свободного основания ксаномелина и 10 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет дозировку 125 мг свободного основания ксаномелина и 30 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет дозировку 125 мг свободного основания ксаномелина и 40 мг троспия хлорида.

Настоящее изобретение также обеспечивает пероральную фармацевтическую композицию, содержащую: множество гранул ксаномелина, имеющих размер от 0,425 мм до 1,18 мм и сердцевину, содержащую от 30 до 80 мас.% тартрата ксаномелина, от 15 до 65 мас.% микрокристаллической целлюлозы и от 0,2 до 2 мас.% талька; и множество гранул троспия, имеющих размер от 0,425 мм до 1,18 мм и сердцевину, содержащую от 8 до 35 мас.% троспия, от 25 до 80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 15 мас.% и 70 мас.% моногидрата лактозы и от 0,2 до 2 мас.% талька; при этом множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия имеют скорость растворения более чем примерно 95% в течение примерно первых 45 минут после введения лекарственной формы в водный раствор; и при этом при введении пациенту в течение по меньшей мере 7 дней троспия в дозе 20 мг два раза в день обеспечивается средняя C_{\max} троспия 7850 ± 3360 пг/мл и средняя AUC_{0-12} 41900 ± 15500 ч·пг/мл.

Настоящее изобретение также обеспечивает пероральную фармацевтическую композицию, содер-

жашую: капсулу, содержащую множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия; при этом множество гранул ксаномелина имеет размер от 0,6 до 0,85 мм и сердцевину, содержащую от 66 мас.% тартрата ксаномелина, 33,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы и 0,5 мас.% талька; и при этом множество гранул троспия имеет размер от 0,6 до 0,85 мм и сердцевину, содержащую 17,7 мас.% троспия хлорида, 46,8 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 35 мас.% моногидрата лактозы и 0,5 мас.% талька; причем множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия имеют скорость растворения более чем примерно 95% в течение примерно первых 20 минут после введения лекарственной формы в водный раствор; и при этом при введении пациенту в течение по меньшей мере 7 дней троспия в дозе 20 мг два раза в день обеспечивается средняя C_{\max} троспия 7850 ± 3360 пг/мл и средняя AUC_{0-12} 41900 ± 15500 ч·пг/мл.

Кроме того, обеспечен способ активации мускариновых рецепторов в биологическом образце, включающий приведение биологического образца в контакт с любой пероральной фармацевтической композицией, описанной в данном изобретении.

Также обеспечен способ лечения расстройства, ослабляемого активацией мускариновых рецепторов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, любой пероральной фармацевтической композиции, описанной в данном патенте. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления расстройство выбрано из шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, депрессии, двигательных расстройств, боли, наркотической зависимости, таупатии и синуклеинопатии.

Кроме того, обеспечен способ лечения расстройства, ослабляемого активацией мускариновых рецепторов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий последовательное или одновременное введение любой пероральной фармацевтической композиции, описанной в данном патенте; и второго терапевтического агента.

Настоящее изобретение также обеспечивает пероральную фармацевтическую композицию, содержащую ксаномелин и/или его соль и менее 0,5 мас.% 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-5-гидроксил-1-метилпиридин-1-ия. Также обеспечена пероральная фармацевтическая композиция, содержащая множество гранул ксаномелина, содержащих ксаномелин или его соль и менее 0,5 мас.% 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-5-гидроксил-1-метилпиридин-1-ия; и множество гранул троспия, содержащих соль троспия.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает пероральную фармацевтическую композицию, содержащую ксаномелин и/или его соль и троспия хлорид, для лечения мускаринового расстройства у пациента, нуждающегося в этом, причем при введении пациенту, нуждающемуся в этом, композиции достаточно для обеспечения профиля в плазме *in vivo*, включающего медианное значение T_{\max} для ксаномелина, равное 2 часам, и медианное значение T_{\max} для троспия, равное 1 часу. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме *in vivo* дополнительно включает среднюю нормализованную по дозе C_{\max} от 48,5 до 121,3 пг/мл/мг и среднюю нормализованную по дозе C_{\max} троспия от 156 до 375 пг/мл/мг. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме *in vivo* дополнительно включает среднюю нормализованную по дозе AUC_{0-12} ксаномелина от 263 до 577 ч·пг/мл/мг и среднюю нормализованную по дозе AUC_{0-12} троспия от 881 до 2024 ч·пг/мл/мг.

Дополнительные аспекты и преимущества будут очевидны специалистам в данной области техники из обзора следующего подробного описания. В то время как лекарственная форма, способ изготовления и способ лечения допускают варианты осуществления в различных формах, описание, приведенное ниже, включает конкретные варианты осуществления с пониманием того, что раскрытие является иллюстративным и не предназначено для ограничения раскрытия конкретными вариантами осуществления, описанными в данном патенте.

Краткое описание чертежей

Изобретение будет легко понято из следующего подробного описания в сочетании с прилагаемыми чертежами, на которых одинаковые ссылочные позиции обозначают одинаковые структурные элементы. Чертежи предоставляют примерные варианты осуществления или аспекты изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения.

На фиг. 1 приведен график и протокол стабильности для капсул ксаномелина/троспия.

На фиг. 2 приведено изображение, полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM) гранул, содержащих 66% тартрата ксаномелина, при 30-кратном увеличении, показывающее, что размер гранул составляет от 0,6 мм до 0,85 мм, используемых для капсул ксаномелина/троспия.

На фиг. 3 приведено изображение SEM гранул, содержащих 17,7% троспия хлорида, при 30-кратном увеличении, показывающее, что размер гранул составляет от 0,6 мм до 0,85 мм, используемых для капсул ксаномелина/троспия.

На фиг. 4 приведен профиль растворения капсул 50/20 мг ксаномелина/троспия Cl, содержащих гранулы ксаномелина и гранулы троспия Cl, измеренный в момент времени 0, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца и 6 месяцев после хранения при 40°C/75% ОВ (относительной влажности), а также через 3 месяца после хранения при 25°C/60% ОВ.

На фиг. 34 приведен профиль растворения капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия Cl, которые хранили при 30°C/65% ОВ, измеренный в момент времени 0 и 6 месяцев.

На фиг. 35 приведены данные о стабильности для капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия Cl, которые хранили при 40°C/75% ОВ, измеренные в момент времени 0, 3 и 6 месяцев.

На фиг. 36 приведен профиль растворения капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия Cl, которые хранили при 25°C/60% ОВ, измеренный в момент времени 0, 3 и 6 месяцев.

На фиг. 37 приведен профиль растворения капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия Cl, которые хранили при 30°C/65% ОВ, измеренный в момент времени 0 и 6 месяцев.

На фиг. 38 приведен профиль растворения капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия Cl, которые хранили при 40°C/75% ОВ, измеренный в момент времени 0, 3 и 6 месяцев.

На фиг. 39 приведен профиль родственных примесей активного фармацевтического ингредиента ксаномелина для капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия Cl, измеренный в момент времени 0, 3 и 6 месяцев.

На фиг. 40 приведен профиль родственных примесей активного фармацевтического ингредиента троспия хлорида для капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия Cl, измеренный в момент времени 0, 3 и 6 месяцев.

На фиг. 41 приведена спецификация капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия Cl.

На фиг. 42 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические концентрации ксаномелина в день 1 при лечении КагХТ 50/20 два раза в день для всех когорт KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

На фиг. 43 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические концентрации ксаномелина в день 3 при лечении КагХТ 50/20 два раза в день для всех когорт KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

На фиг. 44 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические концентрации ксаномелина в день 7 при лечении КагХТ 50/20 два раза в день для всех когорт KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

На фиг. 45 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические концентрации ксаномелина при лечении и осмотре для KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

На фиг. 46 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические остаточные концентрации ксаномелина при лечении для KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

На фиг. 47 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические концентрации троспия в день 1 при лечении КагХТ 50/20 два раза в день для всех когорт KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

На фиг. 48 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические концентрации троспия при лечении в день 3 для KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

На фиг. 49 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические концентрации троспия при лечении в день 7 для KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

На фиг. 50 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические концентрации троспия при лечении и осмотре для KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

На фиг. 51 приведены средние (\pm среднеквадратическое отклонение) фармакокинетические остаточные концентрации троспия при лечении и осмотре для KAR-003 популяции для оценки фармакокинетики.

Осуществление изобретения

Единственное число относится к одному или более чем одному (то есть по меньшей мере к одному) грамматическому объекту. В качестве примера "элемент" означает один или более одного элемента.

Термины "содержать" и "содержащий" имеют инклюзивное, открытое значение, что означает, что могут быть включены дополнительные элементы.

Термин "состоящий" ограничивает элементы указанными, за исключением примесей, обычно связанных с ними.

Термин "состоящий по существу из" ограничивает элементы указанными и теми, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики материала или этапов.

Все диапазоны, указанные в данном патенте, включают все возможные подмножества диапазонов и любые комбинации таких подмножеств диапазонов. По умолчанию диапазоны включают в себя указанные конечные точки, если не указано иное, при этом обеспечен диапазон значений, раскрытие включает в себя каждое промежуточное значение между верхним и нижним пределом этого диапазона и любым другим заявленным или промежуточным значением в указанном диапазоне. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов независимо могут быть включены в меньшие диапазоны, а также включены в раскрытие с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключающие один или оба из этих включенных пределов, также рассматриваются как часть раскрытия.

Термин "мас.%" представляет собой массовый процент от общей массы, например сердцевины, или

кишечнорастворимого покрытия, или всей гранулы, как описано в контексте. Если не указано иное, мас.% предназначен для описания массового процента в пересчете на сухую массу (например, для сердцевины после сушки).

Термин "контролируемое высвобождение" определен как модель пролонгированного высвобождения одного или нескольких лекарственных средств, при котором лекарственные средства высвобождаются в течение определенного периода. Состав с контролируемым высвобождением имеет кинетику высвобождения, которая приводит к измеряемым уровням лекарственного средства в сыворотке в течение более длительного периода, чем это было бы возможно после внутривенной инъекции или после введения пероральной лекарственной формы с немедленным высвобождением. Контролируемое высвобождение, медленное высвобождение, замедленное высвобождение, продленное высвобождение, пролонгированное высвобождение и отсроченное высвобождение имеют в данном патенте одинаковые определения.

Термин "включая" означает "включая, но не ограничиваясь". "Включая" и "включая, но не ограничиваясь" используются взаимозаменяемо.

Термин "млекопитающее" является известным в данной области техники. Примеры млекопитающих включают людей, приматов, крупный рогатый скот, свиней, собак, кошачьих и грызунов (например, мышей и крыс).

Термины "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" известны в данной области техники и относятся к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции. Эти способы включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интракавальную, интракапсульную, интраорбитальную, интракардиальную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

"Пациент", "субъект" или "хозяин", которого лечат данным методом, означает либо человека, либо млекопитающее, не являющееся человеком.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" является известным в данной области техники и относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующим в переносе или транспортировке любой рассматриваемой композиции или ее компонента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с рассматриваемой композицией и ее компонентами и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" является известным в данной области техники и относится к солям, полученным из относительно нетоксичных кислот или оснований, включая неорганические кислоты и основания и органические кислоты и основания, включая, например, те, которые содержатся в композициях в соответствии с настоящим изобретением. Приемлемые нетоксичные кислоты включают неорганические и органические кислоты, такие как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этенсульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, бромистоводородная кислота, соляная кислота, изетионовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, азотная кислота, памоевая кислота, пантотеновая кислота, фосфорная кислота, янтарная кислота, серная кислота, винная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и серная кислота и т.п.

Термин "лечение" является известным в данной области техники и относится к излечению, а также к ослаблению, по меньшей мере, одного симптома любого состояния или расстройства.

В ведомствах, в которых запрещено патентование методов, применяемых на человеческом теле, значение термина "введение" композиции субъекту-человеку должно ограничиваться назначением контролируемого вещества, которое субъект-человек будет вводить самостоятельно любым методом (например, перорально, путем ингаляции, местного применения, инъекции, вставки и т.д.). Предполагается самое широкое разумное толкование в соответствии с законами или постановлениями, определяющими патентоспособный объект. В ведомствах, в которых не запрещено патентование методов, применяемых на теле человека, "введение" композиций включает как методы, применяемые на теле человека, так и

вышеупомянутые действия.

Термин "терапевтический агент" является известным в данной области техники и относится к любому химическому фрагменту, который является биологически, физиологически или фармакологически активным веществом, действующим локально или системно у субъекта. Примеры терапевтических агентов, также называемых "лекарственными средствами", описаны в хорошо известных литературных источниках, таких как Merck Index (14-е издание), Physicians' Desk Reference (64-е издание) и The Pharmacological Basis of Therapeutics (12-е издание). Эти терапевтические агенты включают, без ограничения, лекарства; витамины; минеральные добавки; вещества, используемые для лечения, предотвращения, диагностики, терапии или ослабления последствий болезни или заболевания; вещества, влияющие на структуру или функцию организма, или пролекарства, которые становятся биологически активными или более активными после помещения в физиологическую среду.

Термин "психотерапия" относится к немедикаментозным терапиям, при которых специалисты в данной области техники используют различные техники, включая вербальные и другие взаимодействия с пациентом для того, чтобы повлиять на положительный терапевтический результат. Такие техники включают, но не ограничиваются приведенным, поведенческую терапию, когнитивную терапию, психодинамическую терапию, психоаналитическую терапию, групповую терапию, семейное консультирование, арт-терапию, музыкальную терапию, профессиональную терапию, гуманистическую терапию, экзистенциальную терапию, трансперсональную терапию, клиент-ориентированную терапию (также называемую личностно-ориентированной терапией), гештальт-терапию, терапию с использованием биологической обратной связи, рационально-эмоционально-поведенческую терапию, терапию реальностью, терапию, основанную на отклике, песочную терапию, статус-динамическую терапию, гипноз и валидационную терапию. Психотерапия может включать сочетание двух или более техник. Психотерапевт может выбрать и скорректировать технику в зависимости от потребностей отдельного пациента и реакции пациента.

Термин "мускариновое расстройство" относится к любому заболеванию или состоянию, ослабляемому активацией мускариновой системы. К таким заболеваниям относятся заболевания, при которых прямая активация самих мускариновых рецепторов или ингибирование ферментов холинэстеразы дает терапевтический эффект.

Термины "заболевания, связанные с шизофренией" и "расстройства, связанные с шизофренией" включают, но не ограничиваются приведенным, шизоаффективное расстройство, психоз, бредовые расстройства, психоз, связанный с болезнью Альцгеймера, психоз, связанный с болезнью Паркинсона, психотическую депрессию, биполярное расстройство, биполярное расстройство с психозом, болезнь Хантингтона, деменцию с тельцами Леви или любое другое заболевание с психотическими особенностями.

Термин "двигательные расстройства" включает, но не ограничивается приведенным, синдром Жилия де ла Туретта, атаксию Фридрейха, болезнь Хантингтона, синдром беспокойных ног и другие заболевания или расстройства, симптомы которых включают чрезмерные движения, тики и спазмы.

Термин "расстройства настроения" включает большое депрессивное расстройство, дистимию, рекуррентную скоротечную депрессию, малое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, манию и тревогу.

Термин "когнитивные расстройства" относится к заболеваниям или расстройствам, характеризующимся когнитивным дефицитом (например, наличие аномальной кратковременной памяти, способности решать проблемы и т.д.). Заболевания включают, но не ограничиваются приведенным, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию (включая, но не ограничиваясь, деменцию, связанную со СПИДом, сосудистую деменцию, возрастную деменцию, деменцию, связанную с тельцами Леви, и идиопатическую деменцию), болезнь Пика, таупатии, синуклеинопатии, спутанность сознания, когнитивный дефицит, связанный с утомляемостью, нарушения способности к обучению, травматическое повреждение мозга, аутизм, возрастное снижение когнитивных функций и болезнь Кушинга, когнитивное нарушение, связанное с аутоиммунными заболеваниями.

Термин "расстройства внимания" относится к заболеваниям или состояниям, характеризующимся аномальной или пониженной продолжительностью концентрации внимания. Заболевания включают, но не ограничиваются приведенным, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), синдром дефицита внимания (СДВ), синдром Дубовица, синдром ФГ, синдром Дауна, задержку роста из-за дефицита инсулиноподобного фактора роста I (IGF1), синдром печеночной энцефалопатии и синдром Штраусса.

Термин "аддитивные расстройства" относится к заболеваниям или состояниям, характеризующимся склонностью или зависимостью от психоактивных веществ, как это определено в Diagnostic & Statistical Manual V (DSM-5). Такие расстройства характеризуются физической зависимостью, абстиненцией и толерантностью к веществам. Такие вещества включают, но не ограничиваются приведенным, алкоголь, кокаин, амфетамины, опиоиды, бензодиазепины, ингалянты, никотин, барбитураты, кокаин и каннабис. Аддитивные расстройства также включают поведение, которое пациент демонстрирует навязчиво или постоянно, несмотря на очевидные негативные последствия. Например, лудомания (игровая зависимость или компульсивное влечение к азартным играм) признается специалистами в данной области техники как вызывающее привыкание поведение, которое часто имеет разрушительные последствия. В некото-

рых вариантах осуществления аддиктивное поведение может представлять собой интернет-игровое расстройство (игровую зависимость), как определено в DSM-5.

Термин "боль" относится к физическим страданиям или дискомфорту, вызванным болезнью или травмой. Боль - это субъективное переживание, и восприятие боли осуществляется частями центральной нервной системы (ЦНС). Обычно болевые (периферические) стимулы передаются в ЦНС преждевременно, но боль не всегда связана с ноцицепцией. Существует широкий спектр клинической боли, возникающей из-за различных основных патофизиологических механизмов и требующей разных подходов к лечению. Были охарактеризованы три основных типа клинической боли: острая боль, хроническая боль и невропатическая боль.

Острая клиническая боль может быть результатом, например, воспаления или повреждения мягких тканей. Этот тип боли является адаптивным и имеет биологически значимую функцию предупреждения и обеспечения беспрепятственного заживления и восстановления уже поврежденной части тела. Защитная функция достигается за счет того, что травмированная или воспаленная область и окружающие ткани становятся сверхчувствительными ко всем раздражителям, так чтобы можно было избежать контакта с любым внешним раздражителем. Нейронные механизмы, лежащие в основе этого типа клинической боли, хорошо изучены, и фармакологический контроль острой клинической боли доступен и эффективен, например, с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), вплоть до опиоидов, в зависимости от типа и степени ощущения боли.

Хроническая клиническая боль проявляется в виде устойчивых сенсорных нарушений, возникающих в результате продолжающейся периферической патологии, такой как рак или хроническое воспаление (например, артрит), или может быть независимой от таких инициирующих триггеров. Хроническая боль, не зависящая от инициирующих триггеров, является неадекватной, не давая возможности для сохранения жизнеспособности, и очень часто не существует эффективного лечения.

Невропатическую боль можно классифицировать как периферическую или центральную. Периферическая невропатическая боль вызвана повреждением или инфекцией периферических сенсорных нервов, тогда как центральная невропатическая боль вызвана повреждением ЦНС и/или спинного мозга. Как периферическая, так и центральная невропатическая боль может возникать без очевидного начального повреждения нервов.

Термин "активатор" означает молекулу, описываемую как агонист, частичный агонист, коагонист, физиологический агонист, усилитель, стимулятор, аллостерический усилитель, позитивный аллостерический модулятор, аллостерический агонист или молекула, которая непосредственно или опосредованно увеличивает активность или передачу сигналов рецепторов.

Термин "ингибитор" означает молекулу, описываемую как антагонист, частичный антагонист, конкурентный антагонист, неконкурентный антагонист, внеконкурентный антагонист, молчащий антагонист, обратный агонист, обратимый антагонист, физиологический антагонист, необратимый антагонист, ингибитор, обратимый ингибитор, необратимый ингибитор, негативный аллостерический модулятор, аллостерический антагонист или молекула, которая непосредственно или опосредованно снижает активность или передачу сигналов рецепторов.

Термин "максимально переносимая доза" означает наивысшую дозу лекарственного средства или терапевтического средства, которую пациент может принять, не испытывая непереносимых побочных эффектов. Максимально переносимая доза обычно определяется эмпирически в клинических испытаниях.

Термин "мускариновые рецепторы" относится к G-белок-связанным рецепторам, которые связывают нейротрансмиттер ацетилхолин. На сегодняшний день идентифицировано пять подтипов мускариновых рецепторов. "M1" означает мускариновый рецептор первого подтипа. "M2" означает мускариновый рецептор второго подтипа. "M3" означает мускариновый рецептор третьего подтипа. "M4" означает мускариновый рецептор четвертого подтипа. "M5" означает мускариновый рецептор пятого подтипа.

Термин "антипсихотическое средство" относится к лекарственному средству, уменьшающему психоз, галлюцинации или бред. Антипсихотические средства включают, но не ограничиваются приведенным, галоперидол, дроперидол, хлорпромазин, флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, тиоридазин, трифлуоперазин, мезоридазин, перициазин, промазин, трифлупромазин, левомепромазин, прометазин, пимозид, хлорпротиксен, флупентиксол, тиотиксен, зуклопентиксол, клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, zipразидон, амисульприд, азенапин, палиперидон, зотепин, арипипразол, бифепрунокс и тетрабеназин.

Термин "анксиолитики" относится к лекарственным средствам, уменьшающим тревогу, страх, панику или связанные с ними чувства. Такие лекарственные средства включают, но не ограничиваются приведенным, бензодиазепины (например, алпразолам, хлордиазепоксид, клоназепам, клоразепат, диазепам, лоразепам), буспирон, барбитураты (например, амобарбитал, пентобарбитал, секобарбитал, фенобарбитол) и гидроксизин.

Термин "антидепрессанты" относится к лекарственным средствам, которые облегчают депрессию и связанные с ней состояния (например, дистимию). Такие лекарственные средства включают, но не ограничиваются приведенным, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI, например ци-

талопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин), ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI, например, десвенлафаксин, дулоксетин, милнаципрам, венлафаксин), миансерин, мirtазапин, ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (например, атомоксетин, мазиндол, ребоксетин, виллоксазин), бупропион, тианептин, агомелатин, трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин, тримипрамин, дезипрамин, нортриптилин, протриптилин) и ингибиторы моноаминоксидазы (например, изокарбоксазид, моклобемид, фенелзин, селегилин, транилципромин).

Термины "седативные средства" или "транквилизаторы" относятся к лекарственным средствам, которые вызывают сонливость, вызывают чувство усталости или желание спать или способствуют бессознательному состоянию. Такие лекарственные средства включают, но не ограничиваются приведенным, бензодиазепины, барбитураты (например, амобарбитал, пентобарбитал, секобарбитал, фенбарбитол), эсзопиклон, залеплон, золпидем и зопиклон.

Фармацевтические композиции

Более ранняя разработка ксаномелина, агониста мускариновых рецепторов, в виде монотерапии была остановлена из-за периферических холинергических побочных эффектов. Настоящее изобретение обеспечивает лекарственную форму с кинетикой растворения, имеющую более эффективный терапевтический эффект для обоих активных ингредиентов, улучшенную фармакокинетику для троспия хлорида и более точное соблюдение дозировки. Настоящее изобретение также обеспечивает лекарственные формы с разными эффективностями и/или разными соотношениями двух активных веществ.

В данной заявке обеспечена пероральная фармацевтическая композиция, содержащая множество гранул ксаномелина, содержащих ксаномелин или его соль; и множество гранул троспия, содержащих соль троспия. В некоторых вариантах осуществления множество гранул ксаномелина имеют сердцевину, содержащую ксаномелин или его соль. В некоторых вариантах осуществления множество гранул троспия имеют сердцевину, содержащую соль троспия.

В некоторых вариантах осуществления оболочка капсулы, содержащая гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), содержит отдельные группы гранул лекарственного средства, содержащих тартрат ксаномелина или троспия хлорид, при этом гранулы лекарственного средства имеют сопоставимый размер и высвобождают активные вещества быстро и по существу с аналогичными скоростями. После растворения оболочки капсулы в желудке гранулы лекарственного средства могут растворяться в желудке и/или проходить через пилорический клапан в двенадцатиперстную кишку неповрежденными или частично неповрежденными, но соотношение двух лекарственных средств, как в растворенной форме, так и в нерастворенной форме остается относительно постоянным в желудочно-кишечном тракте до тех пор, пока лекарственные средства не абсорбируются.

Состав для каждой гранулы лекарственного средства обеспечивает практически одинаковую эффективность двух активных веществ в разных диапазонах доз, при этом активные вещества высвобождаются в сыровотку крови с практически одинаковой скоростью и/или достигают практически одинакового значения T_{max} . В некоторых вариантах осуществления капсула содержит 50 мг ксаномелина в виде тартратной соли и 10 мг троспия хлорида. Поскольку 50 мг ксаномелина в виде свободного основания соответствует примерно 76 мг тартрата ксаномелина, то соотношение активных ингредиентов в такой композиции составляет примерно 7,6:1.

Несоответствие количества гранул лекарственных средств в капсуле увеличивает вероятность того, что соотношение гранул лекарственных средств не останется по существу постоянным после того, как гранулы будут высвобождены и диспергированы. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления гранулы троспия составлены с более низкой лекарственной загрузкой, так что эффективные дозы троспия и ксаномелина содержатся примерно в эквивалентном количестве гранул. В некоторых вариантах осуществления, несмотря на различия в загрузке лекарственных средств, гранулы троспия и ксаномелина высвобождаются примерно с одинаковой скоростью. Например, если растворение капсул оценивается с использованием аппарата для растворения Фармакопеи США (USP), процентное содержание растворенного ксаномелина, по существу, эквивалентно процентному содержанию растворенного троспия хлорида, например, через 10 мин, 20 мин или 30 мин.

Лекарственное средство также может включать одну или несколько фармацевтически приемлемых солей. Лекарственное средство может включать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Лекарственное средство может быть введено перорально. Лекарственное средство может быть доставлено перорально с использованием таблеток, пастилок, жидкостей, эмульсий, суспензий, капель, капсул, каплетов или желатиновых капсул и других способов перорального введения, известных специалисту в данной области техники.

Лекарственное средство может быть в лекарственной форме, которая немедленно высвобождает лекарственное средство. В альтернативном варианте осуществления лекарственное средство может быть в лекарственной форме с контролируемым высвобождением.

Лекарственное средство может быть в лекарственных формах, которые используются в других способах лекарственного состава с контролируемым высвобождением, известных специалисту в данной области техники.

В дополнительном варианте осуществления лекарственное средство комбинируют с одним или несколькими видами лечения, включая психотерапию и лекарственные препараты. Терапевтические агенты включают, но не ограничиваются приведенным, антипсихотические средства, анксиолитики, антидепрессанты, седативные средства, транквилизаторы, анальгетики и другие фармакологические средства, известные специалисту в данной области техники. Терапевтический агент может подпадать под категорию более чем одного лекарственного препарата. Например, бензодиазепины можно рассматривать как анксиолитики, седативные средства и транквилизаторы.

Экспциенты гранулы/сердцевины.

Гранула и/или сердцевина могут содержать один или несколько экспциентов. В одном варианте осуществления экспциенты включают один или несколько наполнителей, связующих веществ и поверхностно-активных веществ. Другие необязательные ингредиенты включают, но не ограничиваются приведенным, глиданты, смазывающие вещества, разрыхлители, вещества, способствующие набуханию, и антиоксиданты. Ксаномелин или его фармацевтически приемлемая соль и соль троспия могут находиться в разных матрицах в одном и том же лекарственном средстве.

Количество свободного основания ксаномелина в сердцевине может составлять по меньшей мере 10 мас.%, или по меньшей мере 15 мас.%, или по меньшей мере 20 мас.%, или по меньшей мере 25 мас.%, или по меньшей мере 30 мас.%. Например, количество тартрата ксаномелина может составлять по меньшей мере 50 мас.%, или по меньшей мере 55 мас.%, или по меньшей мере 60 мас.%, или по меньшей мере 65 мас.%, или по меньшей мере 70 мас.%, или по меньшей мере 75 мас.%, или по меньшей мере 80 мас.%, или по меньшей мере 85 мас.% сердцевины, например в диапазоне от примерно 60 до примерно 90 мас.% или от примерно 65 до около 85 мас.%. Понятно, что рассматриваются все диапазоны, включающие эти значения в качестве конечных точек, например, по меньшей мере, от примерно 15 до примерно 90 мас.%, от примерно 20 до примерно 85 мас.%, от примерно 30 до примерно 85 мас.% или от примерно 50 до примерно 90 мас.%. В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат от 30 до 80 мас.% тартрата ксаномелина, как, например, 66 мас.% тартрата ксаномелина.

Количество соли троспия в сердцевине может составлять по меньшей мере 10 мас.%, или по меньшей мере 15 мас.%, или по меньшей мере 20 мас.%, или, по меньшей мере 25 мас.%, или по меньшей мере 30 мас.%. Например, количество троспия хлорида может составлять по меньшей мере 50 мас.%, или по меньшей мере 55 мас.%, или по меньшей мере 60 мас.%, или по меньшей мере 65 мас.%, или по меньшей мере 70 мас.%, или по меньшей мере 75 мас.%, или по меньшей мере 80 мас.%, или по меньшей мере 85 мас.% сердцевины, например в диапазоне от примерно 60 до примерно 90 мас.% или от примерно 65 до около 85 мас.%. Понятно, что рассматриваются все диапазоны, включающие эти значения в качестве конечных точек, например, по меньшей мере от примерно 15 до примерно 90 мас.%, от примерно 20 до примерно 85 мас.%, от примерно 30 до примерно 85 мас.% или от примерно 50 до примерно 90 мас.%. В некоторых вариантах осуществления троспий представляет собой троспия хлорид. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат от 8 до 35 мас.% троспия хлорида, например 17,7 мас.% троспия хлорида.

В дополнительном варианте осуществления матрица содержит полимер, например, для модификации профиля высвобождения активного вещества в матрице. В дополнительном варианте осуществления полимер содержит водорастворимый полимер. В дополнительном варианте осуществления водорастворимый полимер выбран из Eudragit™ RL, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля и их смесей. В дополнительном варианте осуществления полимер содержит нерастворимый в воде полимер. В дополнительном варианте осуществления водонерастворимый полимер выбран из Eudragit™ RS, этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, пропионата целлюлозы, ацетатпропионата целлюлозы, ацетатбутирата целлюлозы, ацетатфталата целлюлозы, триацетата целлюлозы, поли(метилметакрилата), поли(этилметакрилата), поли(бутилметакрилата), поли(изобутилметакрилата), поли(гексилметакрилата), поли(изодецилметакрилата), поли(лаурилметакрилата), поли(фенилметакрилата), поли(метилакрилата), поли(изопропилакрилата), поли(изобутилакрилата), поли(октадецилакрилата), поли(этилена), поли(этилена) низкой плотности, поли(этилена) высокой плотности, поли(пропилена), поли(этилентерефталата), поли(винилизобутилового эфира), поли(винилацетата), поли(винилхлорида), полиуретана и их смесей.

Наполнители включают, но не ограничиваются приведенным, лактозу, сахарозу, глюкозу, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, мелкодисперсную целлюлозу, маннит, сорбит, гидрофосфат кальция, силикат алюминия, аморфный диоксид кремния и хлорид натрия, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция. В одном варианте осуществления наполнитель является не растворимым в воде, хотя может абсорбировать воду. В одном варианте осуществления наполнитель представляет собой вспомогательное средство для сферонизации. Вспомогательные средства для сферонизации могут включать один или несколько из кросповидона, каррагенана, хитозана, пектиновой кислоты, глицеридов, β-циклодекстрина (β-CD), производных целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, порошковой целлюлозы, кросповидона полипласдона и полиэтиленоксида. В одном варианте осуществления наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу.

Количество наполнителя в сердцевине ксаномелина особо не ограничивается. В вариантах осуществления количество наполнителя (например, микрокристаллической целлюлозы) может находиться в диапазоне от примерно 10 до примерно 70 мас.% или от примерно 16 до примерно 23 мас.%, или по меньшей мере 19 мас.%, или по меньшей мере 19,5 мас.%, например примерно 20 мас.%. В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат от 15 до 65 мас.% микрокристаллической целлюлозы, например, от примерно 15 до 20 мас.%, от примерно 20 до 25 мас.%, от примерно 25 до 30 мас.%, от примерно 30 до 35 мас.%, от примерно 35 до 40 мас.%, от примерно 40 до 45 мас.%, от примерно 45 мас.% до 50 мас.%, от примерно 50 до 55 мас.%, от примерно 55 до 60 мас.% или от примерно 60 до 65 мас.%. В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат 33,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы.

Количество наполнителя в сердцевине тропия особо не ограничивается. В вариантах осуществления количество наполнителя (например, микрокристаллической целлюлозы или лактозы) может находиться в диапазоне от примерно 10 до примерно 80 мас.% или от примерно 16 до примерно 23 мас.%, или по меньшей мере 19 мас.%, или, по меньшей мере, 19,5 мас.%, например примерно 20 мас.%. В некоторых вариантах осуществления гранулы тропия содержат от 25 до 80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, например от примерно 25 до 30 мас.%, от примерно 30 до 35 мас.%, от примерно 35 до 40 мас.%, от примерно 40 до 45 мас.%, от примерно 45 до 50 мас.%, от примерно 50 до 55 мас.%, от примерно 55 до 60 мас.%, от примерно 60 до 65 мас.%, от примерно 65 до 70 мас.%, от примерно 70 до 75 мас.% или примерно от 75 до 80 мас.%. В некоторых вариантах осуществления гранулы тропия содержат 46,8 мас.% микрокристаллической целлюлозы.

В некоторых вариантах осуществления гранулы тропия содержат от 15 до 70 мас.% моногидрата лактозы, например от примерно 15 до 20 мас.%, от примерно 20 до 25 мас.%, от примерно 25 до 30 мас.%, от примерно 30 до 35 мас.%, от примерно 35 до 40 мас.%, от примерно 40 до 45 мас.%, от примерно 45 до 50 мас.%, от примерно 50 до 55 мас.%, от примерно 55 до 60 мас.%, от примерно 60 до 65 мас.%, или от примерно 65 до 70 мас.%. В некоторых вариантах осуществления гранулы тропия содержат 35 мас.% моногидрата лактозы.

Связующие вещества включают, но не ограничиваются приведенным, простые эфиры целлюлозы, метилцеллюлозу этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, пропицеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу например, гипромеллозу 2910, Methocel™ E), карбоксиметилцеллюлозу крахмал, прежелатинизированный крахмал, гуммиарабик, трагакант, желатин, поливинилпирролидон (повидон), сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу, замещенную низшим алкилом. В одном варианте осуществления связующие вещества выбирают из влажных связующих веществ. В одном варианте связующее вещество выбирают из простых эфиров целлюлозы, например гипромеллозы.

Количество связующего вещества в сердцевине ксаномелина особо не ограничивается. В вариантах осуществления количество связующего вещества (например, гипромеллозы) может находиться в диапазоне от примерно 1 до примерно 10 мас.%, от примерно 2 до примерно 8 мас.% или от примерно 4 до примерно 6 мас.%, например, примерно 5 мас.%.

Количество связующего в сердцевине тропия особо не ограничивается. В вариантах осуществления количество связующего (например, гипромеллозы) может находиться в диапазоне от примерно 1 до примерно 10 мас.%, от примерно 2 до примерно 8 мас.% или от примерно 4 до примерно 6 мас.%, например, примерно 5 мас.%.

Поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются приведенным, анионные поверхностно-активные вещества, включая лаурилсульфат натрия, дезоксихолат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и стеарилфумарат натрия, неионные поверхностно-активные вещества, включая простые эфиры полиоксиэтилена и полисорбат 80, и катионные поверхностно-активные вещества, включая соединения четвертичного аммония. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество выбирают из анионных поверхностно-активных веществ, например, лаурилсульфата натрия.

Количество поверхностно-активного вещества, например, в качестве вспомогательного вещества, используемого в производственном процессе, в сердцевине ксаномелина особо не ограничивается. В вариантах осуществления количество поверхностно-активного вещества (например, микрокристаллической целлюлозы) может находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 1 мас.%, от примерно 0,2 до примерно 0,8 мас.% или от примерно 0,4 до примерно 0,6 мас.%, например, примерно 0,5 мас.%.

Количество поверхностно-активного вещества, например, в качестве вспомогательного вещества, используемого в производственном процессе, в сердцевине тропия особо не ограничивается. В вариантах осуществления количество поверхностно-активного вещества (например, лаурилсульфата натрия) может находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 1 мас.%, от примерно 0,2 до примерно 0,8 мас.% или от примерно 0,4 до примерно 0,6 мас.%, например, примерно 0,5 мас.%.

Разрыхлители включают, но не ограничиваются приведенным, крахмал, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия, кармеллозу натрия, кармеллозу кальция, сшитый поливинилпирролидон и натрия крахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и гидроксипропилкрахмал.

Глиданы включают, но не ограничиваются приведенным, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы, стеарат магния, стеарат кальция, силикат кальция, высокодисперсный диоксид кремния, карбонат магния, лаурилсульфат магния, стеарат алюминия, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, цетанол, стеарол и тальк.

Смазывающие вещества включают, но не ограничиваются приведенным, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия и силиконизированный тальк. В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат от 0 до 2 мас.% талька, например, 0,5 мас.% талька. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат от 0 до 2 мас.% талька, например, 0,5 мас.% талька.

В некоторых вариантах осуществления состав дополнительно содержит один или несколько антиоксидантов. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) жирорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) металло-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее 1 мас.% антиоксиданта, как, например, 0,9 мас.%, 0,8 мас.%, 0,7 мас.%, 0,6 мас.%, 0,5 мас.%, 0,4 мас.%, 0,3 мас.%, 0,2 мас.%, 0,1 мас.%, 0,09 мас.%, 0,08 мас.%, 0,07 мас.%, 0,06 мас.%, 0,05 мас.%, 0,04 мас.%, 0,03 мас.%, 0,02 мас.% или 0,01 мас.%. В некоторых вариантах осуществления состав содержит примерно 0,05 мас.% ВНТ или 0,5 мас.% аскорбиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует в сердцевине ксаномелина или гранулах ксаномелина.

В некоторых вариантах осуществления гранулы ксаномелина содержат от 30 до 80 мас.% тартрата ксаномелина, от 15 до 65 мас.% микрокристаллической целлюлозы и от 0 до 2 мас.% талька. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат от 0,2 до 2 мас.% талька, например, 0,5 мас.% талька. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия содержат от 8 до 35 мас.% троспия хлорида, от 25 до 80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 15 до 70 мас.% моногидрата лактозы и от 0,2 до 2 мас.% талька.

В некоторых вариантах осуществления гранулы тартрата ксаномелина содержат 66 мас.% тартрата ксаномелина, 33,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы и 0,5 мас.% талька. В некоторых вариантах осуществления гранулы троспия хлорида содержат 17,7 мас.% троспия хлорида, 46,8 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 35 мас.% моногидрата лактозы и 0,5 мас.% талька. В этом примере гранулы тартрата ксаномелина содержат примерно в 2,5 раза больше ксаномелина, чем гранулы троспия хлорида содержат троспия хлорид.

В зависимости от требований к дозировке капсулы могут быть приготовлены с различными количествами гранул тартрата ксаномелина и троспия хлорида. В различных вариантах осуществления капсулы содержат 50 мг ксаномелина и 10 мг троспия хлорида, 50 мг ксаномелина и 20 мг троспия хлорида, 75 мг ксаномелина и 10 мг троспия хлорида, 75 мг ксаномелина и 20 мг троспия хлорида, 125 мг ксаномелина и 30 мг троспия хлорида или 125 мг ксаномелина и 40 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит 25 мг ксаномелина в виде тартрата ксаномелина и 10 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит 50 мг ксаномелина в виде тартрата ксаномелина и 10 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит 50 мг ксаномелина в виде тартрата ксаномелина и 20 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит 75 мг ксаномелина в виде тартрата ксаномелина и 10 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит 75 мг ксаномелина в виде тартрата ксаномелина и 20 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит 125 мг ксаномелина в виде тартрата ксаномелина и 20 мг троспия хлорида. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит 125 мг ксаномелина в виде тартрата ксаномелина и 40 мг троспия хлорида.

В другом варианте осуществления лекарственное средство содержит от пяти до 700 миллиграммов ксаномелина. В одном варианте осуществления лекарственное средство содержит от 25 до 300 миллиграммов ксаномелина.

В другом варианте осуществления лекарственное средство содержит от одного миллиграмма до 400 миллиграммов троспия хлорида. В одном варианте осуществления лекарственное средство содержит от 6,5 до 200 миллиграммов троспия хлорида.

В одном варианте осуществления в качестве троспия хлорида в лекарственном средстве используется троспия хлорид с пролонгированным высвобождением. В другом варианте осуществления лекарственное средство содержит от 1 мг до 400 мг троспия хлорида с пролонгированным высвобождением. В одном из вариантов осуществления лекарственное средство содержит от 6,5 до 200 миллиграммов троспия хлорида с пролонгированным высвобождением.

В одном варианте осуществления лекарственное средство содержит 75 мг или 225 миллиграммов ксаномелина, и такое же лекарственное средство содержит 20 мг или 40 миллиграммов троспия хлорида. В другом варианте осуществления лекарственное средство содержит 75 мг или 225 миллиграммов кса-

номелина, а другое лекарственное средство для одновременного введения содержит 20 мг или 40 миллиграммов троспия хлорида.

Покрyтия гранул.

В других вариантах осуществления гранулы могут быть покрыты функциональными или нефункциональными покрытиями, например, для эстетики, обработки или стабильности. В некоторых вариантах осуществления гранулы могут быть покрыты pH-чувствительным покрытием, чтобы они не растворялись при низком pH желудка. Нефункциональное покрытие может использоваться для поддержания химического разделения гранул или по косметическим причинам.

В дополнительном варианте осуществления состав с контролируемым высвобождением включает полупроницаемое покрытие. Ксаномелин и троспия хлорид могут иметь разные покрытия в одном и том же составе. В другом варианте осуществления ксаномелин и троспия хлорид могут иметь разные покрытия в разных составах или дозирующих носителях. В дополнительном варианте осуществления полупроницаемое покрытие содержит полимер. В дополнительном варианте осуществления состав с контролируемым высвобождением содержит матрицу, которая суспендирует ксаномелин и троспия хлорид.

В некоторых вариантах осуществления распределение толщины покрытия может быть указано в прибавке массы материала покрытия от общей массы покрытых гранул. Таким образом, в одном варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 2% от общей массы покрытых гранул. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 3%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 4%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 5%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 6%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 7%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 8%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 9%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 10%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 11%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 12%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 13%. В другом варианте осуществления распределение толщины покрытия составляет по меньшей мере 14%.

Например, разница в толщине покрытия от гранулы к грануле может составлять +/- 1 - 7% от общей массы покрытых гранул. Распределение толщины покрытия может составлять от примерно 2% до примерно 14% от массы покрытых гранул, например от примерно 3% до примерно 13%, от примерно 4% до примерно 12%, от примерно 5% до примерно 11%, от примерно 6% до примерно 10%, от примерно 7% до 9%, от примерно 3% до 14%, от примерно 4% до 14%, от примерно 4% до 13% или от 4% до примерно 12%.

В одном варианте осуществления абсорбция (площадь под кривой, AUC) лекарственной формы при пероральном введении преимущественно увеличивается по сравнению с другими лекарственными формами ксаномелина или троспия хлорида. Без привязки к конкретной теории, на увеличение абсорбции влияет лекарственная форма, демонстрирующая профиль псевдорасширенного высвобождения. Профиль псевдорасширенного высвобождения зависит от одного или нескольких факторов, включая распределение толщины покрытия, если оно присутствует, распределение частиц гранул по размерам и гранулы, имеющие неправильную форму гранул. Например, в варианте осуществления, в котором гранулы имеют распределение толщины покрытия, для гранул с относительно тонким покрытием покрытие полностью растворяется при пороговом pH относительно быстро, высвобождая композиции ксаномелина и/или троспия хлорида, тогда как для гранул, имеющих относительно толстое покрытие, покрытию требуется несколько больше времени для полного растворения и высвобождения композиций ксаномелина и/или троспия хлорида. В варианте осуществления, в котором гранулы имеют распределение частиц по размерам и/или неправильную форму гранул, время кишечного транзита гранул может варьироваться в зависимости от размера и/или формы гранул, так что время транзита до достижения pH растворения покрытия варьируется, способствуя таким образом созданию псевдо-расширенного профиля высвобождения. В другом варианте осуществления лекарственная форма демонстрирует, по существу, эквивалентные (например, биоэквивалентные) характеристики C_{max} и/или AUC при пероральном введении капсулы с оболочкой или капсулы без оболочки.

В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма обеспечивает прогрессивную и прогнозируемую кривую абсорбции. В одном варианте осуществления T_{max} лекарственной формы при пероральном введении является более стабильным от дозы к дозе, поскольку гранулы имеют индивидуальное покрытие. Прогнозируемое, постоянное значение T_{max} является преимуществом для достижения более последовательного, устойчивого терапевтического эффекта. Например, связанные с процессом изменения толщины покрытия или другие влияния на растворение покрытия влияют только на часть ксаномелина и троспия хлорида в лекарственной форме и имеют тенденцию приводить к поведению псевдорасширенного высвобождения. Напротив, капсулы с покрытием, содержащие микросферы ксаномелина

и троспия хлорида, демонстрируют значительные различия во времени абсорбции от капсулы к капсуле.

В некоторых вариантах осуществления пероральная фармацевтическая композиция содержит ксаномелин и/или его соль и троспия хлорид для лечения мускаринового расстройства у пациента, нуждающегося в этом, причем при введении пациенту, который нуждается в этом, композиции достаточно для обеспечения профиля в плазме *in vivo*, включающего медианное значение T_{max} для ксаномелина, равное 2 часам, и медианное значение T_{max} для троспия, равное 1 часу. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме *in vivo* дополнительно включает среднюю нормализованную по дозе C_{max} от 48,5 до 121,3 пг/мл/мг. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме *in vivo* дополнительно включает среднюю нормализованную по дозе C_{max} троспия от 156 до 375 пг/мл/мг. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме *in vivo* дополнительно включает среднюю нормализованную по дозе AUC_{0-12} ксаномелина от 263 до 577 ч-пг/мл/мг. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме *in vivo* дополнительно включает среднюю нормализованную по дозе AUC_{0-12} троспия от 881 до 2024 ч-пг/мл/мг. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме *in vivo* дополнительно включает среднюю C_{max} троспия 7850 ± 3360 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме *in vivo* дополнительно включает среднюю AUC_{0-12} из 41900 ± 15500 ч-пг/мл.

В другом варианте осуществления лекарственная форма демонстрирует благоприятную стабильность при хранении, например, которая измеряется количеством ксаномелина, присутствующего после хранения, и/или общим количеством родственных примесей. Стабильность при хранении можно оценить после хранения в типичных условиях окружающей среды (например, 25°C и 60% относительной влажности) или в условиях "ускоренного старения", включающих повышенную температуру и/или влажность.

Предполагается, что лекарственная форма и способы включают варианты осуществления любой комбинации одного или нескольких дополнительных необязательных элементов, признаков и этапов, дополнительно описанных ниже (включая показанные на фигурах и в примерах), если не указано иное. Ссылка на гранулу и ее свойства в равной степени применима к набору гранул (например, к множеству таких гранул). Аналогичным образом, ссылка на сердцевину и ее свойства в равной степени применима к набору сердцевины (например, к множеству таких сердцевины).

Вещество кишечнорастворимого (устойчивого к действию желудочного сока) покрытия, например полимер, может быть веществом, которое растворяется в кишечном соке при уровне pH выше, чем в желудке, например pH больше 4,5, как, например, в тонком кишечнике, и, следовательно, позволяет высвободить активное вещество в областях тонкого кишечника, а не в верхней части желудочно-кишечного тракта. В одном варианте осуществления кишечнорастворимое вещество начинает растворяться в водном растворе при pH от примерно 4,5 до примерно 5,5. В другом варианте осуществления кишечнорастворимое вещество быстро растворяется в водном растворе при pH примерно 5. В другом варианте осуществления кишечнорастворимое вещество быстро растворяется в водном растворе при pH примерно 5,5.

Например, pH-чувствительные вещества не растворяются в значительной степени до тех пор, пока лекарственная форма не выйдет из желудка. pH тонкой кишки постепенно увеличивается от примерно 4,5 до примерно 6,5 в луковице двенадцатиперстной кишки и до примерно 7,2 в дистальных отделах тонкой кишки (подвздошной кишки). Чтобы обеспечить прогнозируемое растворение, соответствующее времени транзита через тонкий кишечник около 3 часов (например, 2-3 часа), и обеспечить воспроизводимое высвобождение в нем, покрытие должно начать растворяться в диапазоне pH двенадцатиперстной кишки и продолжать растворяться в диапазоне pH в тонком кишечнике. Следовательно, количество (толщина) кишечнорастворимого покрытия должно быть достаточным для того, чтобы оно, по существу, растворилось в течение примерно трехчасового времени транзита в тонком кишечнике (например, проксимальном и среднем кишечнике).

Приемлемые кишечнорастворимые (устойчивые к действию желудочного сока) вещества включают, но не ограничиваются приведенным, сшитый поливинилпирролидон; несшитый поливинилпирролидон; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат целлюлозы; ацетатфталат целлюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитат целлюлозы; ацетатфталат крахмала; поливинилацетатфталат; карбоксиметилцеллюлозу; фталат метилцеллюлозы; сукцинат метилцеллюлозы; фталатсукцинат метилцеллюлозы; полуэфир метилцеллюлозы и фталевой кислоты; сукцинат этилцеллюлозы; карбоксиметиламид; сополимер метакрилата калия и дивинилбензола; поливиниловые спирты; полиоксиэтиленгликоли; полиэтиленгликоль; альгинат натрия; галактоманнан; карбоксиполиметилен; карбоксиметилкрахмал натрия; сополимеры акриловой кислоты и/или метакриловой кислоты с мономером, выбранным из следующего: метилметакрилат, этилметакрилат, этилакрилат, бутилметакрилат, гексилметакрилат, децилметакрилат, лаурилметакрилат, фенилметакрилат, метилакрилат, изопропилакрилат, изобутилакрилат или октадецилакрилат, например Eudragit™ -L и -S серий, включая L 100-55, L 30 D-55, L 100, S 100, L 12,5 и S 12,5, доступные от Evonik Industries; поливинилацетат; жиры; масла; воски; жирные спирты; шеллак; зеин; глютен; сополимер этилакрилата и ангидрида малеиновой кислоты; сополимер ангидрида малеиновой кислоты и простого винилметилового эфира; сополимер стирола и малеиновой кислоты; ангидрид 2-этилгексилакрилата ма-

леиновой кислоты; сополимер кротоновой кислоты и винилацетата; сополимер глутаминовой кислоты/сложного эфира глутаминовой кислоты; монооктаноат глицерина карбоксиметилэтилцеллюлозы; полиаргинин; поли(этилен); поли(пропилен); поли(этиленоксид); поли(этилентерефталат); поли(винилизобутиловый эфир); поли(винилхлорид); и полиуретан. Также может использоваться комбинация кишечнорастворимых веществ. В одном варианте осуществления кишечнорастворимое вещество быстро растворяется при pH 5,5 и выше, обеспечивая быстрое растворение в верхних отделах кишечника. Например, кишечнорастворимое вещество может быть выбрано из сополимера метакриловой кислоты с метилметакрилатом и сополимера метакриловой кислоты с этилакрилатом. Например, кишечнорастворимый полимер представляет собой сополимер метакриловой кислоты с этилакрилатом 1:1 (Eudragit™ L 30 D-55 и Eudragit™ L 100-55).

Другие приемлемые примеры кишечнорастворимых покрытий включают пчелиный воск и моностеарат глицерина; пчелиный воск, шеллак и целлюлозу; и цетиловый спирт, мастику и шеллак, и шеллак и стеариновую кислоту; поливинилацетат и этилцеллюлозу; и нейтральный сополимер сложных эфиров полиметакриловой кислоты (Eudragit™ L 30D); сополимеры метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты или нейтральный сополимер эфиров полиметакриловой кислоты, содержащих стеараты металлов. Такие покрытия включают смеси жиров и жирных кислот, шеллака и производных шеллака и фталатов целлюлозных кислот, например, тех, которые содержат свободные карбоксильные группы.

К кишечнорастворимым полимерам могут быть добавлены один или несколько пластификаторов для повышения их пластичности и уменьшения хрупкости, как известно в данной области техники. Приемлемые пластификаторы включают, например, бутилцитраты, триэтилцитрат, диэтилфталат, дибутилсебацат, полиэтиленгликоли (ПЭГ, такие как ПЭГ 6000), ацетилтриэтилцитрат и триацетин. В одном варианте осуществления пластификатор представляет собой триэтилцитрат. В то время как некоторые кишечнорастворимые вещества являются эластичными и не требуют пластификаторов, более хрупкие полимеры (например, типы Eudragit™ L/S, Eudragit™ RL/RS и Eudragit™ FS 30 D) получают преимущество при добавлении пластификаторов, например, в диапазоне от 5 до 30 мас.% от массы сухого полимера, от примерно 8 до примерно 12 мас.% триэтилцитрата с сополимером метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1.

В некоторых вариантах осуществления кишечнорастворимые покрытия содержат один или несколько агентов, препятствующих слипанию (антиадгезивы), для уменьшения липкости пленки и предотвращения агломерации, как это известно в данной области техники. Приемлемые агенты, препятствующие слипанию, включают, но не ограничиваются приведенным, тальк, моностеарат глицерина, пирогенный диоксид кремния (например, Aerosil™ 200), осажденный диоксид кремния (например, Sipernat™ PQ) и стеарат магния. Агенты, препятствующие слипанию, можно использовать в любом подходящем количестве, например в диапазоне от примерно 10 до 100 мас.% от массы сухого полимера, от примерно 10 до примерно 50 мас.%, от примерно 10 до примерно 30 мас.% или от примерно 15 до примерно 30 мас.%. Например, в одном варианте осуществления в диапазоне от 15 до примерно 30 мас.% от массы сухого полимера.

К смеси кишечнорастворимых покрытий также могут быть добавлены одно или несколько поверхностно-активных веществ для увеличения смачиваемости субстрата и/или стабилизации суспензий, как это известно в данной области техники. Поверхностно-активные вещества включают полисорбат 80, моноолеат сорбитана и додецилсульфат натрия, а также другие поверхностно-активные вещества, описанные в данном патенте.

Кишечнорастворимое покрытие может быть сформировано любым приемлемым способом. Процессы нанесения покрытий включают, например, дражирование, нанесение покрытия в псевдооживленном слое и нанесение сухого покрытия (например, нанесение покрытия с нагревом и электростатическое нанесение покрытия). Дражирование и нанесение покрытия в псевдооживленном слое с использованием растворителя являются хорошо известными процессами. При нанесении жидкого покрытия кишечнорастворимое вещество и необязательные эксципиенты (например, пигменты, пластификаторы, вещества, препятствующие слипанию) смешиваются в органическом растворителе или воде с образованием раствора или дисперсии. Раствор или дисперсию для нанесения покрытия распыляют на твердые лекарственные формы в дражировочном котле или сушилке с псевдооживленным слоем и сушат горячим воздухом. Например, в процессе нанесения покрытия в псевдооживленном слое методом Вюрстера жидкость для нанесения покрытия распыляют из нижней части устройства с псевдооживленным слоем. В качестве альтернативы жидкость для покрытия наносят распылением сверху. В некоторых вариантах осуществления применяется тангенциальное распыление.

Количество нанесенного кишечнорастворимого вещества является достаточным для достижения желаемых характеристик устойчивости к кислоте и высвобождения. Например, в одном варианте осуществления количество кишечнорастворимого покрытия соответствует требованиям USP <711> (USP 36-NF 31) для лекарственных форм с отсроченным высвобождением, при этом не высвобождая 10,0 мас.% лекарственного средства через 2 часа в 0,1 N HCl. В некоторых вариантах осуществления состав высвобо-

ждает, по меньшей мере, 80% активного вещества за 20 минут в буферном растворе с pH 6,8, например, с использованием метода растворения согласно USP 36-NF 31, раздел <711>.

В одном варианте осуществления кишечнорастворимое покрытие присутствует в количестве в диапазоне от примерно 10% до 40% или от 25% до примерно 35%, как измерено по прибавке массы по сравнению с сердцевинами частиц без покрытия, или в диапазоне от примерно 25% до примерно 31% прибавки массы, от примерно 27% до примерно 31% прибавки массы или от примерно 28,5% до примерно 31% прибавки массы от массы сердцевины частиц без покрытия.

Состав может включать оболочку капсулы, в которой расположены гранулы. Известны мягкие и твердые оболочки капсул. В одном варианте осуществления оболочка капсулы представляет собой оболочку твердой капсулы, например, желатиновую оболочку капсулы или твердую оболочку капсулы на растительной основе. В некоторых вариантах осуществления оболочка капсулы содержит одно или несколько кишечнорастворимых покрытий, описанных в данном патенте. При ускоренном хранении желатиновые капсулы могут разрушаться. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления состав может включать оболочку капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы.

Таким образом, например, один вариант осуществления, сочетающий различные признаки, описанные выше, включает фармацевтическую лекарственную форму, содержащую множество гранул ксаномелина, при этом гранулы содержат сердцевину, содержащее тартрат ксаномелина, наполнитель (необязательно микрокристаллическую целлюлозу), связующее вещество (необязательно гипромеллозу) и кишечнорастворимое покрытие (необязательно Eudragit™ L 30 D-55), окружающее сердцевину, причем множество гранул имеет распределение частиц по размерам от примерно 0,7 мм до примерно 2,5 мм, при этом кишечнорастворимое покрытие составляет от примерно 20% до примерно 40% от массы сердцевины гранул, причем гранулы расположены в оболочке капсулы.

Размер и форма гранул.

Множество гранул имеют распределение частиц по размерам. Множество гранул имеют форму бусины. Множество гранул имеет распределение по толщине покрытия, если оно присутствует.

Было показано, что гранулы, имеющие распределение частиц по размерам, демонстрируют благоприятную фармакокинетику. Без привязки к конкретной теории, предполагают, что на фармакокинетику влияет множество гранул, имеющих распределение сердцевины по размеру.

В одном варианте осуществления размер частиц гранул находится в диапазоне от примерно 0,4 мм до примерно 1,2 мм, как, например, от примерно 0,4 мм до примерно 0,5 мм, от примерно 0,5 мм до примерно 0,6 мм, от примерно 0,6 мм до примерно 0,7 мм, от примерно 0,7 мм до примерно 0,8 мм, от примерно 0,8 мм до примерно 0,9 мм, от примерно 0,9 мм до примерно 1,0 мм, от примерно 1,0 мм до примерно 1,1 мм или от примерно 1,1 мм до примерно 1,2 мм. В некоторых вариантах осуществления размер гранул ксаномелина составляет от примерно 0,425 мм до примерно 1,18 мм. В некоторых вариантах осуществления размер гранул ксаномелина составляет от примерно 0,6 мм до примерно 0,85 мм. В некоторых вариантах осуществления размер гранул троспия составляет от примерно 0,425 мм до примерно 1,18 мм. В некоторых вариантах осуществления размер гранул троспия составляет от примерно 0,6 мм до примерно 0,85 мм.

Гранулы или смеси гранул можно использовать, например, в виде суспензий, наполненными в капсулы, спрессованными в таблетки или наполненными в саше. Один или несколько типов гранул с модифицированным высвобождением могут быть смешаны вместе и инкапсулированы или использованы в качестве посыпки для пищи субъекта. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма для перорального применения может быть любой из этих форм. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма представляет собой капсулу.

Если размер частиц гранул становится слишком маленьким, то варибельность содержания активного вещества увеличивается. Если размер частиц становится слишком большим, то гранулы являются слишком большими для лекарственных препаратов, маркированных для введения путем посыпки (например, на яблочное пюре или другую мягкую пищу, такую как желе) и проглатывания, не разжевывая, или введения через зонд для энтерального питания. Кроме того, если размер частиц увеличивается, то более крупные частицы покрываются больше, чем более мелкие частицы, что приводит к более низкому относительному анализу по сравнению с более мелкими частицами. Для компенсации требуется относительно большее количество гранул для того, чтобы обеспечить концентрацию в капсуле, указанную на этикетке. Заполнение оболочки капсулы достаточно крупными частицами для обеспечения концентрации в капсуле, указанной на этикетке, становится трудным или невозможным (например, заполнение капсулы размера 0 до концентрации 75 мг свободного основания ксаномелина).

В одном варианте осуществления гранулы составляют лекарственную форму "капсулы", например, с помощью машины для капсулирования. Различные размеры капсул могут соответствовать концентрации и массе заполнения целевых составов. Размер капсулы находится в диапазоне от 00 до 5 для массы заполнения от примерно 15 до примерно 630 мг.

Гранулы могут быть отсортированы (например, просеиванием) до желаемого размера частиц. В некоторых вариантах осуществления диапазон размеров частиц представляет собой любой диапазон размеров частиц или их комбинацию, описанную выше в отношении сердцевины. В одном варианте осуществ-

ления диапазон размеров частиц является таким же, как диапазон размеров частиц сердцевин без покрытия.

Например, гранулы можно просеивать таким образом, чтобы 5% или менее сердцевин гранул по массе оставалось на сите №12 меш (1,68 мм) и 10% или менее по массе проходило через сито №20 меш (0,84 мм).

Способ получения.

Предложен способ получения пероральной фармацевтической композиции, включающий смешивание гранул, содержащих множество гранул ксаномелина, содержащих ксаномелин или его фармацевтически приемлемую соль, с множеством гранул троспия, содержащих соль троспия, такую как троспия хлорид. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает составление смешанных гранул в капсулы.

Также в данном патенте раскрыт способ получения лекарственной формы, включающий покрытие сердцевин, содержащей ксаномелин или его фармацевтически приемлемую соль и наполнитель, кишечнорастворимым полимером с образованием кишечнорастворимого покрытия, и покрытие сердцевин, содержащей троспия хлорид или его фармацевтически приемлемую соль и наполнитель, кишечнорастворимым полимером с образованием кишечнорастворимого покрытия. Необязательно, сердцевина может быть сформирована методом влажной грануляции. Необязательно, гранулы лекарственного средства сортируют (например, просеиванием) до желаемого диапазона размеров частиц перед нанесением кишечнорастворимого покрытия и, необязательно, снова сортируют после нанесения кишечнорастворимого покрытия.

Гранулы лекарственного средства могут быть получены с помощью различных процессов, включая, но не ограничиваясь приведенным, сферонизацию экструдированной влажной массы и покрытие инертных сфер сердцевин в псевдооживленном слое. В некоторых вариантах осуществления гранулы получают путем экструзии и сферонизации.

Гранулы изготовлены таким образом, чтобы они имели беспрепятственную текучесть и быть совместимыми с современным оборудованием для капсулирования. В некоторых вариантах осуществления гранулы смешивают вместе с образованием однородной смеси, которой можно заполнять капсулы за одну стадию. В других вариантах осуществления гранулами отдельно заполняют капсулы с использованием двухстадийного устройства для наполнения капсул.

Сердцевин, содержащие ксаномелин или его фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены любым приемлемым способом. В одном варианте осуществления сердцевину формируют путем гранулирования смеси ксаномелина или его фармацевтически приемлемой соли с эксципиентом и измельчения до желаемого диапазона размеров частиц. В другом варианте осуществления сердцевина может быть сформирована экструзией и сферонизацией смеси ксаномелина или его фармацевтически приемлемой соли с эксципиентом.

Сердцевин, содержащие троспия хлорид или его фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены любым приемлемым способом. В одном варианте осуществления сердцевину формируют путем гранулирования смеси троспия хлорида или его фармацевтически приемлемой соли с наполнителем и измельчения до желаемого диапазона размеров частиц. В другом варианте осуществления сердцевина может быть сформирована экструзией и сферонизацией смеси троспия хлорида или его фармацевтически приемлемой соли с эксципиентом.

Процессы гранулирования могут включать, например, гранулирование в псевдооживленном слое, влажное гранулирование, гранулирование из расплава и распылительную кристаллизацию. Другие процессы включают брикетирование и уплотнение. Гранулируемые смеси сначала можно смешать в сухом виде. Сухие ингредиенты, смешанные в сухом виде, можно смешивать с водой перед экструзией.

Экструзия и сферонизация смеси ксаномелина или его фармацевтически приемлемой соли и троспия хлорида с эксципиентом обеспечивает подходящие сердцевин с распределением размеров частиц, как описано в данном патенте, и одним или несколькими другими подходящими свойствами. В некоторых вариантах осуществления короткое время обработки может привести к более стабильному продукту. Например, уменьшение времени сферонизации снижает трение и связанное с ним тепло. Сокращение времени, в течение которого продукт находится на воздухе (во влажном состоянии и/или перед упаковкой), также уменьшает окисление. С другой стороны, быстрая обработка экструзией и сферонизация может привести к получению некачественного продукта, например, из-за того, что большая часть сердцевин выходит за пределы желаемого диапазона размеров частиц. Влага, абсорбируемая вспомогательными средствами для сферонизации (что происходит со временем), влияет на характеристики сферонизации гранул.

Соответственно, в одном варианте осуществления содержание влаги в гранулируемой смеси перед сушкой находится в диапазоне от примерно 20 до примерно 40 мас.%, например, от 25 до примерно 35 мас.%, от примерно 28 до примерно 32 мас.%, по меньшей мере, примерно 28 мас.%, по меньшей мере, примерно 28,5, от примерно 20 до примерно 40 мас.%, от примерно 25 до примерно 35 мас.%, от примерно 27 мас.% и примерно 31 мас.% или от примерно 28,5 до примерно 31 мас.%.

В некоторых вариантах осуществления влажная масса может быть выдержана перед экструзией,

например, чтобы позволить средству для сферонизации набухнуть с гранулирующей жидкостью. Время выдержки может составлять по меньшей мере 15 минут, например, по меньшей мере, 30 минут, по меньшей мере, 45 минут или, по меньшей мере, 60 минут. В некоторых вариантах осуществления время выдержки находится в диапазоне от примерно 15 минут до примерно 120 минут, например, от примерно 30 минут до 100 минут или от 60 минут до 90 минут.

Как описано выше в отношении сердцевин, способ может включать стадию сортировки (например, просеиванием) сердцевин перед необязательным нанесением покрытия для того, чтобы удерживать частицы в заданном диапазоне размеров, например, в диапазоне размеров от примерно 0,7 мм до примерно 2,8 мм, как, например, от примерно 0,7 мм до примерно 2,5 мм, или от примерно 0,8 мм до примерно 1,7 мм, или в любом диапазоне, описанном в данном патенте.

Как описано выше в отношении гранул, способ может включать стадию сортировки (например, просеиванием) гранул после необязательным нанесением покрытия для того, чтобы удерживать частицы в диапазоне размеров, например, в диапазоне размеров от примерно 0,7 мм до примерно 2,8 мм, как, например, от примерно 0,7 мм до примерно 2,5 мм, или от примерно 0,8 мм до примерно 1,7 мм, или в любом диапазоне, описанном в данном патенте.

В процессе экструзии и сферонизации можно использовать следующие дополнительные особенности, индивидуально или в одной или нескольких их комбинациях. Гранулирующим агентом может быть вода. Микрокристаллическая целлюлоза может находиться в сердцевинах в качестве вспомогательного средства для сферонизации. Гипромеллоза может быть включена в сердцевинки в качестве связующего вещества. Размер сита при экструзии может составлять 1,0 мм. Фрикционная пластина сферонизатора может быть решетчатой. Фрикционная пластина сферонизатора может быть решетчатой с шагом квадрата, по меньшей мере, примерно 3 мм, или более примерно 3 мм, или, по меньшей мере, примерно 4 мм, или более примерно 4 мм, или в диапазоне от примерно 3 мм до примерно 7 мм или примерно 5 мм. Время сферонизации может составлять менее примерно 5 минут или менее примерно 4 минут, или менее примерно 3 минут, или менее примерно 2 минут, или до 1 минуты. Сферонизированные частицы могут включать несферические частицы (т.е. частицы неправильной формы), например, их значительную часть, как, например, по меньшей мере, примерно 20 мас.%, по меньшей мере, примерно 30 мас.%, по меньшей мере, примерно 40 мас.%, по меньшей мере, примерно 50 мас.%, по меньшей мере, примерно 60 мас.%, или по меньшей мере примерно 70 мас.% из них.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция хранится с осушителем, например, с силикагелем, кристаллическим алюмосиликатом натрия, калия или кальция, коллоидным кремнеземом, безводным сульфатом кальция и т.п. фармацевтической степени чистоты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция хранится с поглотителем кислорода.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция хранится в атмосфере сухого инертного газа, такого как азот, гелий, аргон, неон, ксенон, криптон или их смесь.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция хранится при пониженном давлении по сравнению с внешним окружающим воздухом.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция хранится при пониженной температуре, например, при температурах охлаждения (например, от 2°C до 8°C). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция хранится таким образом, чтобы содержать меньше примесей, таких как Примесь А, чем при хранении при 25°C.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция хранится производителем, дистрибьютором, аптекой или больницей при температуре от примерно 2°C до примерно 8°C до выдачи пероральной фармацевтической композиции субъекту. В некоторых вариантах осуществления после того, как пероральная фармацевтическая композиция выдана субъекту, фармацевтическую композицию хранят при температуре от примерно 20°C до примерно 25°C.

Также обеспечен способ стабилизации фармацевтической лекарственной формы или композиции, как описано в данном патенте, включающий хранение лекарственной формы при температуре от примерно 2°C до примерно 8°C.

В некоторых вариантах осуществления способ получения фармацевтической лекарственной формы, содержащей гранулы ксаномелина, включает формирование влажной массы, содержащей тартрат ксаномелина и эксципиент, необязательно микрокристаллическую целлюлозу, с содержанием влаги в диапазоне от примерно 20 до примерно 40 мас.%, экструзию и сферонизацию влажной массы, содержащей тартрат ксаномелина и эксципиент, с получения сердцевин, сортировку сердцевин до целевого диапазона размеров частиц, необязательно от примерно 0,7 мм до примерно 2,5 мм, покрытие отсортированных сердцевин полимером с образованием гранул, содержащих сердцевину и покрытие, и сортировку частиц гранул до целевого диапазона размеров частиц, необязательно от примерно 0,7 мм до примерно 2,5 мм.

В некоторых вариантах осуществления способ получения фармацевтической лекарственной формы, содержащей гранулы троспия, включает формирование влажной массы, содержащей троспия хлорид и эксципиент, необязательно микрокристаллическую целлюлозу, с содержанием влаги в диапазоне от примерно 20 до примерно 40 мас.%, экструзию, сферонизацию и высушивание влажной массы, содержащей

троспия хлорид и эксципиент, с получением сердцевин, сортировку сердцевин до целевого диапазона размеров частиц, необязательно от примерно 0,7 мм до примерно 2,5 мм, покрытие отсортированных сердцевин полимером с образованием гранул, содержащих сердцевину и покрытие, и сортировку частиц гранул до целевого диапазона размеров частиц, необязательно от примерно 0,7 мм до примерно 2,5 мм.

Чистота.

Также обеспечено соединение 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-5-гидроксил-1-метилпиридин-1-ий.

Также обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая ксаномелин и/или его соль и менее, чем 0,5 мас.% 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-5-гидроксил-1-метилпиридин-1-ия (Примесь А). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит менее, чем 0,30 мас.% Примеси А, например, менее, чем 0,25 мас.%, менее, чем 0,20 мас.%, менее, чем 0,15 мас.%, менее, чем 0,14 мас.% или менее, чем 0,1 мас.%. Также обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая ксаномелин и/или его соль и менее, чем 0,15 мас.% 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-5-гидроксил-1-метилпиридин-1-ия (Примесь А).

Также обеспечена пероральная фармацевтическая композиция, содержащая множество гранул ксаномелина, содержащих ксаномелин или его соль, и менее, чем 0,5 мас.% 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-5-гидроксил-1-метилпиридин-1-ия; и множество гранул троспия, содержащих соль троспия. Также обеспечена пероральная фармацевтическая композиция, содержащая множество гранул ксаномелина, содержащих ксаномелин или его соль и менее, чем 0,15 мас.% 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-5-гидроксил-1-метилпиридин-1-ия; и множество гранул троспия, содержащих соль троспия.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит менее, чем 0,5 мас.% Примеси А после хранения фармацевтической композиции в течение по меньшей мере 3 месяцев при 40°C и относительной влажности 75%.

В некоторых вариантах осуществления общее количество примесей в фармацевтических композициях, представленных в данном патенте, составляет не более чем примерно 5% по массе, не более чем примерно 4% по массе, не более чем примерно 3% по массе, не более чем примерно 2,5% по массе, не более чем примерно 2% по массе, не более чем примерно 1,5% по массе, не более чем примерно 1% по массе, не более чем примерно 0,5% по массе или не более чем примерно 0,1% по массе.

Способ лечения.

Дополнительно обеспечен способ активации мускариновых рецепторов в биологическом образце, включающий приведение биологического образца в контакт с любой пероральной фармацевтической композицией, описанной в данном патенте. Также обеспечен способ лечения расстройства, ослабляемого активацией мускариновых рецепторов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, любой пероральной фармацевтической композиции, описанной в данном патенте.

Несмотря на то что активаторы мускариновых рецепторов M1 и M4 были предложены как эффективные средства для лечения шизофрении, активация мускариновых рецепторов, расположенных за пределами головного мозга, приводила к побочным эффектам, которые препятствовали применению ксаномелина клинически. Например, как в Фазе I, так и в последующих исследованиях мускариновый агонист ксаномелин имел неприемлемые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и другие побочные эффекты, связанные со связыванием мускариновых рецепторов на периферии тела. При комбинации ксаномелина с троспия хлоридом достигается желаемый терапевтический эффект при уменьшении или устранении побочных эффектов, связанных с активацией мускариновых рецепторов, расположенных за пределами головного мозга.

Переносимость ксаномелина, мускаринового активатора, увеличивается при одновременном введении троспия хлорида, мускаринового антагониста. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдаемыми при применении ксаномелина, являются тошнота, рвота, диарея, повышенное потоотделение и повышенное слюноотделение (так называемые холинергические нежелательные явления). Раскрытые композиции снижали частоту этих нежелательных явлений у людей, демонстрируя повышенную переносимость ксаномелина.

В одном варианте осуществления ксаномелин комбинируют с троспия хлоридом для лечения мускариновых расстройств, облегчая симптомы в ответ на активацию мускариновых рецепторов ксаномелином в живых тканях, обнаруженных за пределами головного мозга. В одном из вариантов осуществления такие заболевания или расстройства включают шизофрению и заболевания, связанные с шизофренией, когнитивные расстройства при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, и боль, такую как ноцицептивная боль или невропатическая боль. Комбинация ксаномелина и троспия хлорида является более безопасным методом лечения тех заболеваний, которые, как было показано, чувствительны к активации мускариновых рецепторов.

В другом варианте осуществления ксаномелин и троспия хлорид лечат расстройства настроения. В другом варианте осуществления ксаномелин и троспия хлорид лечат двигательные расстройства. В другом варианте осуществления ксаномелин и троспия хлорид лечат когнитивные расстройства, включая

усиление когнитивной функции, не связанной с конкретной патологией. В другом варианте осуществления ксаномелин и тропсия хлорид лечат расстройство внимания. В другом варианте осуществления ксаномелин и тропсия хлорид лечат боль. Помимо лечения заболеваний, усиление внимания ускоряет обучение и снижает утомляемость из-за недостатка сна и нарушений циркадного ритма, например, смены часовых поясов. В другом варианте осуществления ксаномелин и тропсия хлорид лечат аддиктивные расстройства.

В одном варианте осуществления ксаномелин в комбинации с тропсия хлоридом лечит животное. В дополнительном варианте осуществления животное является млекопитающим. В одном из вариантов осуществления млекопитающее представляет собой человека.

В одном варианте осуществления тропсия хлорид снижает побочные эффекты, связанные с ксаномелином. Такие побочные эффекты включают, но не ограничиваются приведенным, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, побочные эффекты со стороны сердца, повышенное потоотделение и повышенное слюноотделение. Использование тропсия с ксаномелином позволяет использовать ксаномелин клинически, в то время как ксаномелин, в противном случае, не мог бы использоваться клинически из-за его побочных эффектов. В другом варианте осуществления использование тропсия хлорида с ксаномелином позволяет ксаномелину достичь более высокой максимально переносимой дозы, чем при использовании ксаномелина иным способом.

Различные по времени и ресурсоемкие методы продемонстрировали эффективность комбинации ксаномелина и тропсия хлорида. Например, модели на животных демонстрируют эффективность новых терапевтических средств от шизофрении, включая как фармакологические модели (например, модель кетамина), так и генетические модели (например, мышь DISCI). Аналогичным образом, модели на животных, включая грызунов, собак и приматов, не относящихся к человеку, демонстрируют профиль побочных эффектов фармакологических агентов. Модели на животных являются экспериментальным представителем для людей, но могут иметь недостатки из-за физиологических различий между человеком и животными и, таким образом, они могут иметь ограниченную прогнозирующую возможность для экспериментов на людях, особенно в отношении заболеваний центральной нервной системы. В качестве альтернативы раскрытая комбинация может быть опробована в контролируемых клинических испытаниях на людях. Стандартные меры, основанные на самоотчетах пациента, могут использоваться специалистами в данной области техники для оценки различных побочных эффектов, таких как дискомфорт в желудочно-кишечном тракте. В качестве другого примера специалисты в данной области техники могут использовать объективные физиологические показатели (например, ЭКГ). Также был разработан набор стандартных показателей для оценки симптомов шизофрении, включая краткую психиатрическую шкалу оценки (BPRS), шкалу позитивных и негативных синдромов (PANSS) и общее клиническое впечатление (CGI). Обычно клинические испытания являются двойными слепыми, когда одна группа пациентов получает неактивное плацебо, а другая группа - активное вмешательство.

Перед введением заявленных комбинаций пациенты могут иметь вводный период от одного до четырнадцати дней, при этом в течение этого вводного периода вводят только тропсия хлорид. В одном варианте осуществления тропсия хлорид вводят во время одного или нескольких периодов дозирования перед введением ксаномелина для накопления тропсия хлорида в организме или для того, чтобы уровень тропсия хлорида достигал или приближался к уровням равновесной экспозиции. Это накопление или более высокие уровни экспозиции тропсия хлорида усиливают блокаду мускариновых рецепторов за пределами головного мозга и уменьшают нежелательные явления при введении ксаномелина. В другом варианте осуществления тропсия хлорид вводят за один или несколько дней до приема ксаномелина.

В одном варианте осуществления ксаномелин и тропсия хлорид вводят пациенту 6 раз в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления ксаномелин и тропсия хлорид вводят пациенту 5 раз в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления ксаномелин и тропсия хлорид вводят пациенту 4 раза в течение 24-часового периода. В одном варианте осуществления ксаномелин и тропсия хлорид вводят пациенту 3 раза в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления ксаномелин и тропсия хлорид вводят пациенту дважды в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления ксаномелин и тропсия хлорид вводят пациенту один раз в течение 24-часового периода.

В одном варианте осуществления состав тропсия хлорида с пролонгированным высвобождением используется в комбинации с ксаномелином. В другом варианте осуществления тропсия хлорид с пролонгированным высвобождением вводят пациенту от одного до пяти раз в течение 24-часового периода. В одном из вариантов осуществления тропсия хлорид с пролонгированным высвобождением вводят от одного до трех раз в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления от пяти до 400 миллиграммов тропсия хлорида с пролонгированным высвобождением используют в течение 24-часового периода. В одном из вариантов осуществления от 20 до 200 мг тропсия хлорида с пролонгированным высвобождением используют в течение 24-часового периода.

В одном варианте осуществления пациенту вводят 225 мг ксаномелина и 40 мг тропсия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления пациенту вводят 100 мг ксаномелина и 20 мг тропсия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления пациенту вво-

дят 125 мг ксаномелина и 20 мг троспия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления пациенту вводят 125 мг ксаномелина и 30 мг троспия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления пациенту вводят 125 мг ксаномелина и 40 мг троспия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления пациенту вводят 200 мг ксаномелина и 40 мг троспия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления пациенту вводят 200 мг ксаномелина и 80 мг троспия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте реализации пациенту вводят 250 мг ксаномелина и 60 мг троспия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления пациенту вводят 250 мг ксаномелина и 80 мг троспия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления пациенту вводят 300 мг ксаномелина и 40 мг троспия хлорида в течение 24-часового периода. В другом варианте осуществления пациенту вводят 300 мг ксаномелина и 80 мг троспия хлорида в течение 24-часового периода.

Лечение можно начинать с меньших доз. После этого дозу можно увеличивать небольшими приращениями до тех пор, пока не будет достигнут баланс между терапевтическим эффектом и побочными эффектами. Пока субъект лечится, за его здоровьем можно следить, измеряя один или несколько соответствующих индексов в заранее определенные моменты времени в течение периода лечения. Лечение, включая композицию, количества, время введения и состав, может быть скорректировано с помощью такого мониторинга. Пациента можно периодически повторно обследовать, чтобы определить улучшение путем измерения тех же параметров. На основании этих переоценок могут быть сделаны корректировки вводимой раскрытой композиции и, возможно, времени введения.

Примеры

Приведенные ниже примеры представлены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема раскрытия.

Пример 1. Гранулы немедленного высвобождения.

Были приготовлены гранулы тартрата ксаномелина (табл. 1) и троспия хлорида (табл. 2).

Таблица 1

Гранула тартрата ксаномелина (66%) без талька

Ингредиент	% масс./масс. (на сухое вещество)	г/партия
Тартрат ксаномелина	66	99
Микрокристаллическая целлюлоза	34	51
Очищенная вода*	(30)	(45)
Всего:	100	150

* Удаляется при сушке.

Таблица 2

Гранула троспия хлорида (17,7%) без талька

Ингредиент	% масс./масс. (на сухое вещество)	г/партия
Троспия хлорид	17,7	17,7
Микрокристаллическая целлюлоза	35	35
Моногидрат лактозы	47,3	47,3
Очищенная вода*	(45)	(45)
Всего:	100	100

* Удаляется при сушке.

Порошки просеивали с использованием Quadro Comil модель 197, оборудованного ситом с круглыми отверстиями 457 мкм, 0,2-дюймовым разделителем при 1625 об/мин, и перемешивали в течение 2 мин в мешалке/грануляторе с малыми сдвиговыми усилиями Hobart (модель N-50) при фиксированной скорости 60 об/мин. Стадия сухого смешивания является необязательной, поскольку однородность смеси обусловлена последующей влажной грануляцией. Гранулы просеивали вручную через сито 40 меш (425 мкм).

Смачивание проводили в Hobart. Воду добавляли с помощью перистальтического насоса Cole-Parmer. Скорость добавления воды (количество воды/время дозирования) была переменной процесса.

Влажную массу экструдировали через одношнековый экструдер с ситом со штампованными отверстиями (куполообразная конфигурация), используя LCI Multi Granulator MG-55 при 30 об/мин (скорость вращения вала). Влажную массу экструдировали сразу после смачивания. Время выдержки, скорость вращения вала и скорость экструзии (загрузка) были переменными процесса.

Экструдаты помещали в марумерайзер LCI Marumerizer (сферонизатор) QJ-230T, оборудованный

фрикционной пластиной 2,0 мм. Экструдаты сферонизировали при различной скорости пластины в течение не более 4 минут. Скорость и время сферонизации были переменными процесса.

Гранулы сушили с использованием псевдоожиженного слоя Aeromatic™ Strea-1 при температуре на входе 60°C до достижения содержания воды не более 3%. Поскольку гранулы плавилась через несколько минут при 60°C, то гранулы сушили при 30°C.

Содержание воды оценивали гравиметрически по потере массы при высушивании (LOD) с использованием галогенного анализатора влажности Mettler Toledo типа HR83. Гранулы нагревали при 105°C до тех пор, пока скорость потери массы не упала до менее или равной 0,0% в течение 60 секунд.

Таблица 3
Параметры процесса экструзии/сферонизации

Параметр	Тартрат ксаномелина	Троспия хлорид
	(66 % масс./масс.)	(17,7 % масс./масс.)
Грануляция влажной массы		
Порошок (г)	150	100
Вода (г)	45	45
% (масс./масс.) на сухое вещество	30	45
Время дозирования (мин)	3	3
Общее время концентрирования (мин)	3,5	3,5
Скорость подачи жидкости (г/мин)	15	17
Экструзия		
Время выдержки (мин)	0	0
Размер отверстия головки (мм)	0,8	0,8
Скорость вращения вала (об/мин)	30	30
Загрузка (Ар)	2,3	2,2 – 2,4
Сферонизация		
Скорость пластины (об/мин)	900/1500	900
Время сферонизации (мин)	1/1	2
Высушивание		
Температура на входе (°C)	60	60
Температура на выходе (°C)	NMT 53	NMT 53
Время высушивания (мин)	75	30
LOD (%)	3,5	2,5

Пример 2. Масштабное получение составов гранул с немедленным высвобождением.

Гранулы из примера 1 получали масштабно с тальком и без него (табл. 4-7). Параметры процесса экструзии/сферонизации приведены в табл. 8.

Таблица 4
Гранулы тартрата ксаномелина (66%) без талька

Ингредиент	% масс./масс. (на сухое вещество)	г/партия
Тартрат ксаномелина	66	660
Микрокристаллическая целлюлоза	34	340
Очищенная вода*	(24)	(240)
Всего:	100	1000

* Удаляется при сушке.

Таблица 5
Гранулы тартрата ксаномелина (66%) с тальком

Ингредиент	Назначение	% масс./масс. (на сухое вещество)	г/партия
Тартрат ксаномелина	Активное вещество	66,0	3465,0
Микрокристаллическая целлюлоза (USP, Ph. Eur.)	Связующее вещество, разрыхлитель	33,5	1758,75
Очищенная вода* (USP)	Гранулирующая жидкость	(30,0)	(1575,0)
Тальк (USP, Ph. Eur.)	Глидант	0,5	26,25
Всего		100,0	5250,0

Сокращения: Ph. Eur = Европейская фармакопея,
USP = Фармакопея Соединённых Штатов Америки.

* - Испаряется во время процесса, поэтому не включается в общую массу.

Таблица 6
Гранулы тропия хлорида (17,7%) без талька

Ингредиент	% масс./масс. (на сухое вещество)	г/партия
Тропия хлорид	17,7	88,7
Микрокристаллическая целлюлоза	35	175,0
Моногидрат лактозы	47,3	236,3
Очищенная вода*	(59)	(295)
Всего:	100	500

* Удаляется при сушке.

Таблица 7
Гранулы троспия хлорида (17,7%) с тальком

Ингредиент	Назначение	% масс./масс. (на сухое вещество)	г/партия
Троспия хлорид (USP)	Активное вещество	17,7	593,6
Микрокристаллическая целлюлоза (USP, Ph. Eur.)	Связующее вещество, разрыхлитель	46,8	1567,15
Моногидрат лактозы (NF)	Наполнитель	35,0	1172,5
Очищенная вода* (USP)	Гранулирующая жидкость	(47,0)	(1574,5)
Тальк (USP, Ph. Eur.)	Глидант	0,5	16,75
Всего		100	3350,0

Сокращения: NF = Национальный формуляр,
Ph. Eur = Европейская фармакопея,
USP = Фармакопея Соединённых Штатов Америки.

* - Испаряется во время процесса

Таблица 8
Параметры процесса экструзии/сферонизации

Параметр	Тартрат ксаномелина	Троспия хлорид
	(66 % масс./масс.)	(17,7 % масс./масс.)
Грануляция влажной массы		
Порошок (г)	1000	500
Вода (г)	240	295
% (масс./масс.) на сухое вещество	24	59
Время дозирования (мин)	3	4
Общее время концентрирования (мин)	3,5	4,5
Скорость подачи жидкости (г/мин)	80	82
Экструзия		
Время выдержки (мин)	0	0
Размер отверстия головки (мм)	0,8	0,8
Скорость вращения вала (об/мин)	30	30

Загрузка (Ар)	2,2 – 2,3	2,4 – 2,5
Сферонизация		
Скорость пластины (об/мин)	900	900
Время сферонизации (мин)	0,5	1
Высушивание		
Температура на входе (°C)	60	60
Температура на выходе (°C)	NMT 50	NMT 49
Время высушивания (мин)	50	40
LOD (%)	2,3	2,4

Пример 3. Тестирование стабильности и растворения капсул.

Капсулы получали путем взвешивания гранул и заполнения капсул ГПМЦ вручную. Гранулы инкапсулировали вручную с использованием машины для наполнения капсул Ассоfil™, при этом гранулами, предварительно смешанными с тальком (0,5%), заполняли капсулу индивидуально/одну за другой, как показано в табл. 9.

Таблица 9
Капсулы с составом ксаномелин/троспия хлорид.
Ингредиенты указаны в миллиграммах на капсулу

Ингредиент	Назначение	25 мг /	50 мг /	50 мг /	75 мг /	75 мг /
		10 мг	10 мг	20 мг	10 мг	20 мг
Лекарственные гранулы ксаномелина	Активный ингредиент	58,1	116,1	116,1	174,2	174,2
Тартрат ксаномелина [общая масса (свободное основание)]	Действующее вещество	38,3 (25,0)	76,6 (50,0)	76,6 (50,0)	115,0 (75,0)	115,0 (75,0)
Микрокристаллическая целлюлоза (USP, Ph. Eur.)	Связующее вещество, разрыхлитель	19,5	38,9	38,9	58,4	58,4
Тальк (USP, Ph. Eur.)	Глидант	0,3	0,6	0,6	0,9	0,9
Лекарственные гранулы троспия	Активный ингредиент	56,5	56,5	113,0	56,5	113,0
Троспия хлорид (USP)	Действующее вещество	10	10	20	10	20
Микрокристаллическая целлюлоза (USP, Ph. Eur.)	Связующее вещество, разрыхлитель	26,4	26,4	52,9	26,4	52,9
Моногидрат лактозы, NF	Наполнитель	19,8	19,8	39,6	19,8	39,6
Тальк (USP, Ph. Eur.)	Глидант	0,3	0,3	0,6	0,3	0,6
Оболочка капсулы ГПМЦ	Капсула	95,6	95,6	95,6	95,6	95,6
Гидроксипропилметилцеллюлоза (USP, Ph. Eur.)	Структура	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7
Оксид титана (USP, Ph. Eur.)	Краситель	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Всего		210,2	268,2	324,7	326,3	382,8

После высушивания гранулы просеивали путем встряхивания в течение 5 мин через сита 16 меш (1,18 мм) и 40 меш (0,425 мм). Гранулы размером между ситами от 1,18 мм до 0,425 мм оставляли для дальнейшего анализа.

Характеристики морфологии и поверхности гранул исследовали с помощью сканирующей элек-

тронной микроскопии (SEM) с использованием микроскопа JSM-6010LV InTouchScope™ (JEOL Ltd, Токио, Япония) с детектором обратно-рассеянных электронов (BES). Образцы помещали на металлические штыри с помощью двусторонней углеродной токопроводящей ленты. Изображения получали при ускоряющем напряжении 20 кВ в условиях низкого вакуума (60 Па) и 30-кратном увеличении.

Насыпную плотность до и после уплотнения определяли в двух повторах, используя метод USP <616>, используя прибор для определения насыпной плотности (JV 1000, Copley Scientific). Насыпную плотность до уплотнения измеряли по объему известной массы порошкового образца в градуированном цилиндре. Насыпную плотность после уплотнения измеряли путем механического постукивания по измерительному цилиндру до тех пор, пока объем не перестал изменяться.

Характеристики текучести порошка оценивали с использованием коэффициента прессуемости Карра и индекса Хауснера, оба были получены с использованием измеренных значений насыпной плотности до и после уплотнения. Коэффициент прессуемости Карра (CI) рассчитывали с использованием данных насыпной плотности до и после уплотнения при помещении их в уравнение: Коэффициент прессуемости = (Насыпная плотность после уплотнения - Насыпная плотность до уплотнения) / Насыпная плотность после уплотнения × 100%. Индекс Хауснера (H) рассчитывался как отношение насыпной плотности после уплотнения к насыпной плотности до уплотнения. Капсулы анализировали на внешний вид, количественный анализ, родственные примеси, содержание воды и растворение. На фиг. 1 приведен график стабильности и протокол для капсул ксаномелина/троспия.

Гранулы дополнительно сортировали по размеру от 0,6 мм до 0,85 мм. Некоторые гранулы демонстрировали схожие морфологические свойства. Модификации некоторых других гранул уменьшили плотность гранул и привели к шероховатости поверхности и потере сферичности. Изображения сканирующего электронного микроскопа (SEM) гранул с содержанием 66% тартрата ксаномелина (фиг. 2) и гранул с содержанием 17,7% троспия хлорида (фиг. 3) при 30-кратном увеличении показали, что размер гранул составляет от 0,6 мм до 0,85 мм. Эти гранулы использовали в капсулах ксаномелина/троспия. Распределение частиц по размерам (PSD) определяли механическим просеиванием. Как показано в табл. 10, большинство гранул для обоих АФИ имели размер от 0,425 до 1,18 мм.

Таблица 10

Распределение частиц по размерам при механическом просеивании гранул

Номер сита (диаметр отверстия)	% оставшихся	
	66 % Тартрат ксаномелина	17,7 % Троспия хлорид
16 меш (1,18 мм)	8,1	0,4
40 меш (0,425 мм)	90,6	97,3
Приемник	1,3	2,3
Всего:	100	100

В табл. 11 приведены плотности и характеристики текучести гранул, собранных между ситами от 0,425 мм до 1,18 мм. IR гранулы тартрата ксаномелина и троспия хлорид показали разные характеристики плотности и текучести, что может быть критическим при смешивании систем гранул.

Таблица 11

Характеристики плотности и текучести гранул размером 0,425-1,18 мм

Идентификация образца	Насыпная плотность до уплотнения (г/см ³)	Насыпная плотность после уплотнения (г/см ³)	Коэффициент Карра (%)	Индекс Хауснера
Гранулы тартрата ксаномелина (66 %) – Пример 1	0,59/0,58	0,63/0,62	7/7	1,08/1,08
Гранулы тартрата ксаномелина (66 %) – Масштабное получение	0,54/0,54	0,58/0,57	6/6	1,07/1,07
Гранулы троспия хлорида (17,7 %) - Пример 1	0,81/0,80	0,83/0,83	2/3	1,02/1,04
Гранулы троспия хлорида (17,7 %) - Масштабное получение	0,78/0,79	0,81/0,82	3/3	1,03/1,03

Анализ в табл. 12 показывает положительные результаты для количественного анализа и родствен-

ных примесей, а также содержания влаги в капсулах, содержащих 50 мг ксаномелина и 20 мг троспия хлорида. Данные в табл. 13 показывают, что эти характеристики были сохранены во время исследований стабильности при хранении. Аналогичные данные представлены для капсул, содержащих 50 мг ксаномелина и 10 мг троспия хлорида, в табл. 14. Данные о растворении для этих двух лекарственных форм представлены в табл. 15 и табл. 16. Другие таблицы, в которых приведены данные о стабильности композиций ксаномелина/троспия хлорида, приведены на фиг. 6-41.

Таблица 12
Аналитические данные

Композиция	Гранулы троспия хлорида/ тарtrate ксаномелина в капсулах	Гранулы троспия хлорида/ тарtrate ксаномелина в капсулах
Дозировка	20 мг соли троспия хлорида 50 мг свободного основания ксаномелина	10 мг соли троспия хлорида 50 мг свободного основания ксаномелина
Описание	Белые непрозрачные капсулы	Белые непрозрачные капсулы
Количественный анализ (% ЖХ)	Троспия хлорид 98,9 % (n=2: 99,2, 98,5)	Троспия хлорид 97,1 % (n=2: 97,1, 97,1)
	Свободное основание ксаномелина 99,4 % (n=2: 100,1, 98,8)	Свободное основание ксаномелина 100,6 % (n=2: 100,3, 101,0)
Родственные примеси (% ЖХ)	Без примесей $\geq 0,1$ % ЖХ	Без примесей $\geq 0,1$ % ЖХ
Содержание влаги (КФ) (% масс./масс.)	2,4 %	2,2 %

Таблица 13
Стабильность CarXT 50/20

Описание	T = 0	Белые непрозрачные капсулы
	T = 1мес, 40 °C/75 % ОВ	Без изменений от первоначального
	T = 2мес, 40 °C/75 % ОВ	Без изменений от первоначального
	T = 3мес, 25 °C/60 % ОВ	Без изменений от первоначального
	T = 3мес, 40 °C/75 % ОВ	Без изменений от первоначального
	T = 6мес, 40 °C/75 % ОВ	Без изменений от первоначального
Количественный анализ (% ЖХ)	T = 0	Троспия хлорид: 98,9 (99,2, 98,5) Свободное основание ксаномелина: 99,4 (100,1, 98,8)
	T = 1мес 40 °C/75 % ОВ	Троспия хлорид: 100,4 (97,8, 103,1) Свободное основание ксаномелина: 101,7 (101,6, 101,8)
	T = 2мес 40 °C/75 % ОВ	Троспия хлорид: 98,2 (98,7, 97,7) Свободное основание ксаномелина: 99,3 (100,3, 98,3)
	T = 3мес 25 °C/60 % ОВ	Троспия хлорид: 99,1 (99,7, 98,4) Свободное основание ксаномелина: 102,0 (103,7, 100,3)
	T = 3мес 40 °C/75 % ОВ	Троспия хлорид: 98,4 (98,5, 98,3) Свободное основание ксаномелина: 99,9 (99,8, 100,0)
	T = 6мес	Троспия хлорид: 96,0 (95,6, 96,4)

	40 °C/75 % ОВ	Свободное основание ксаномелина: 97,8 (97,6, 98,1)
Родственные примеси (% ЖХ)	T = 0	Без примесей $\geq 0,1$ % ЖХ
	T = 1мес, 40 °C/75 % ОВ	Без примесей $\geq 0,1$ % ЖХ
	T = 2мес, 40 °C/75 % ОВ	0,14 %
	T = 3мес, 25 °C/60 % ОВ	Без примесей $\geq 0,1$ % ЖХ
	T = 3мес, 40 °C/75 % ОВ	0,14 %
	T = 6мес, 40 °C/75 % ОВ	0,2 %
Содержание влаги (КФ) (% масс./масс.) USP <921> Метод Ia	T = 0	2,4 %
	T = 1мес, 40 °C/75 % ОВ	3,0 %
	T = 2мес, 40 °C/75 % ОВ	3,3 %
	T = 3мес, 25 °C/60 % ОВ	2,7 %
	T = 3мес, 40 °C/75 % ОВ	2,6 %
	T = 6мес, 40 °C/75 % ОВ	3,4 %

Таблица 14
Растворение КагХТ 50/20

Растворение 900 мл 0,1 N НСI Лопастная мешалка при 50 об/мин, разгон при 200 об/мин через 45 мин (n=3)	T = 0	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина	
		Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон
		10	77	90,88,52	76	93,87,47
		20	99	101,99,97	98	98,97,98
		30	100	101,99,99	98	99,97,99
		45	100	101,100,9 9	98	98,97,99
		60 (разгон)	100	101,99,99	98	98,97,99
	T = 1мес 40 °C/ 75 % ОВ	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина	
		Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон
		10	81	78, 78, 85	81	77, 86, 80
		20	100	102, 95, 102	97	99, 98, 93

		30	101	102, 97, 103	97	99, 99, 94
		45	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93
		60 (разгон)	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93
Т = 2мес 40 °С/ 75 % ОВ	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина		
	Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон	
	10	68	83, 74, 48	76	92, 82, 55	
	20	95	98, 93, 94	98	101, 98, 96	
	30	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98	
	45	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98	
Т = 3мес 25 °С/ 60 % ОВ	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина		
	Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон	
	10	78	84, 80, 69	87	94, 93, 75	
	20	96	99, 96, 91	101	104, 103, 97	
	30	97	99, 97, 95	102	104, 104, 99	
	45	97	99, 97, 96	103	104, 104, 101	
Т = 3мес 40 °С/ 75 % ОВ	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина		
	Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон	
	10	84	90, 84, 78	90	95, 89, 87	
	20	97	98, 98, 96	99	99, 98, 99	
	30	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100	
	45	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100	
Т = 6мес 40 °С/ 75 % ОВ	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина		
	Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон	
		10	72	85, 53, 78	79	92, 58, 86
		20	96	98, 92, 98	98	99, 94, 100
		30	98	99, 95, 99	99	99, 97, 101
		45	99	100, 96, 99	100	100, 98, 101

Таблица 15
Количественный анализ и родственные примеси для КагХТ 50/10

Описание	T = 0	Белые непрозрачные капсулы
	T = 1мес, 40 °C/75 % ОВ	Без изменений от первоначального
	T = 2мес, 40 °C/75 % ОВ	Без изменений от первоначального
	T = 3мес, 25 °C/60 % ОВ	Без изменений от первоначального
	T = 3мес, 40 °C/75 % ОВ	Без изменений от первоначального
Количественный анализ (% ЖХ)	T = 0	Тропия хлорид: 97,1 (97,1, 97,1) Свободное основание ксаномелина: 100,6 (100,3, 101,0)
	T = 1мес 40 °C/75 % ОВ	Тропия хлорид: 98,5 (98,2, 98,9) Свободное основание ксаномелина: 102,7 (104,4, 101,1)
	T = 2мес 40 °C/75 % ОВ	Тропия хлорид: 96,7 (95,7, 97,6) Свободное основание ксаномелина: 98,8 (99,3, 98,3)
	T = 3мес 25 °C/60 % ОВ	Тропия хлорид: 98,5 (96,5, 100,5) Свободное основание ксаномелина: 99,2 (98,2, 100,1)
	T = 3мес 40 °C/75 % ОВ	Тропия хлорид: 98,1 (97,6, 98,6) Свободное основание ксаномелина: 99,4 (99,0, 99,8)
Родственные примеси (% ЖХ)	T = 0	Без примесей $\geq 0,1$ % ЖХ
	T = 1мес, 40 °C/75 % ОВ	Без примесей $\geq 0,1$ % ЖХ
	T = 2мес, 40 °C/75 % ОВ	0,14 %
	T = 3мес, 25 °C/60 % ОВ	Без примесей $\geq 0,1$ % ЖХ
	T = 3мес, 40 °C/75 % ОВ	0,14 %
Содержание влаги (КФ) (% масс./масс.) USP <921> Метод Ia	T = 0	2,2 % (n = 2: 2,4, 2,1)
	T = 1мес, 40 °C/75 % ОВ	2,1 % (n = 2: 2,4, 1,9)
	T = 2мес, 40 °C/75 % ОВ	2,2 % (n = 3: 1,8, 2,4, 2,4)
	T = 3мес, 25 °C/60 % ОВ	2,1 % (n = 3: 1,9, 2,4, 2,1)
	T = 3мес, 40 °C/75 % ОВ	2,5 % (n = 3: 2,3, 2,6, 2,4)

Таблица 16
Растворение КагХТ 50/10

Дозировка		10 мг Троспия хлорид 50 мг Свободного основания ксаномелина					
Растворение 900 мл 0,1 N HCl Лопастная мешалка при 50 об/мин разгон при 200 об/мин через 45 мин (n=3)	T = 0	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина		
		Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон	
		10	84	85, 86, 82	89	88, 90, 88	
		20	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98	
		30	96	97, 97, 94	97	96, 97, 98	
		45	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98	
		60 (разгон)	96	97, 97, 94	97	96, 96, 98	
Т = 1мес 40 °C/ 75 % ОВ	T =	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина		
		Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон	
		10	88	83, 91, 89	88	87, 92, 85	
		20	101	100,101,101	95	96, 97, 94	
		30	101	101,101,101	96	97, 97, 94	
		45	101	102,101,101	96	97, 97, 94	
		60 (разгон)	101	102,101,102	96	97, 97, 94	
	T =	2мес 40 °C/ 75 % ОВ	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина	
			Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон
			10	88	89, 91, 83	93	94, 91, 93
			20	98	97, 102, 96	99	99, 98, 101
			30	99	98, 103, 97	99	99, 98, 101
			45	99	97, 103, 96	99	99, 98, 101
	T =	3мес 25 °C/ 60 %ОВ	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина	
Время (мин)			% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон	
10			88	79, 91, 94	93	86, 94, 99	
20			99	95, 99, 102	98	95, 97, 102	
30			99	95, 99, 102	98	95, 96, 102	
45			99	95, 99, 102	98	95, 96, 102	
T =	3мес 40 °C/ 75 % ОВ	Активное вещество	Троспия хлорид		Свободное основание ксаномелина		
		Время (мин)	% ЖХ	Диапазон	% ЖХ	Диапазон	

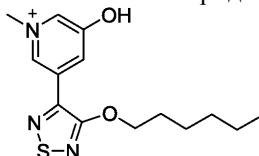
		10	90	89, 90, 91	92	90, 95, 90
		20	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94
		30	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94
		45	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94

Последующие испытания показали, что КарХТ 50/10, 50/20 и 75/20 в капсулах с твердой оболочкой были стабильны в течение по меньшей мере 12 месяцев при 25°C/60% ОВ. На основании имеющихся данных предлагается срок хранения 15 месяцев при 25°C/60% ОВ.

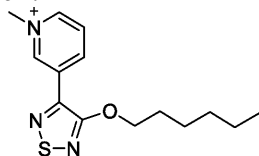
Результаты растворения показывают, что два соединения высвобождаются быстро, что может повысить их биодоступность, и что они также высвобождаются со сравнимыми скоростями, несмотря на существенные различия в композициях между двумя составами гранул. И ксаномелин, и тропсия хлорид имеют низкую биодоступность, и быстрое высвобождение может увеличить биодоступность за счет подавляющих процессов насыщения, которые ограничивают всасывание в общий кровоток.

Неизвестная примесь ксаномелина с относительным временем удерживания около 1,09 наблюдалась во время исследований стабильности комбинированных лекарственных продуктов. Примесь впервые наблюдалась во время тестирования в трехмесячный момент времени для лекарственного продукта, содержащего 50 мг ксаномелина/10 мг тропсия хлорида и в начальный момент времени для трех других комбинированных продуктов, при этом для двух из них примесь возникла одновременно. Пик примеси увеличивался как со временем, так и с повышением температуры хранения. Примесь не наблюдалась до настоящих исследований.

Предварительные исследования показывают, что примесь RRT 1,09 представляет собой 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-5-гидрокси-1-метилпиридин-1-ий ($C_{14}H_{20}N_3O_2S^+$, MW = 294,1271 Да):



Примесь RRT 1,09 представляет собой гидроксильную версию соединения V ($C_{14}H_{20}N_3OS^+$, MW = 278,1322 Да), которое является предпоследним промежуточным продуктом в синтезе ксаномелина с отрицательным мутагенным потенциалом:



Для уменьшения присутствия примесей температуру хранения лекарственного препарата снизили. Бутылки продували аргоном для минимизации содержания кислорода в свободном пространстве во время упаковки. В некоторых вариантах осуществления композиция в виде гранул ксаномелина была составлена с антиоксидантом, таким как 0,5 мас.% аскорбиновой кислоты или 0,05 мас.% ВНТ.

Пример 4. Исследование KAR-001 фазы I комбинации ксаномелина и тропсия хлорида.

Двойное слепое рандомизированное пилотное исследование фазы I с введением многократных доз проводилось с введением только ксаномелина по сравнению с введением ксаномелина вместе с тропсия хлоридом нормальным здоровым добровольцам. Основными целями этого исследования были (1) оценка безопасности и переносимости введения в течение 7 дней 225 мг ксаномелина каждый день с 40 мг тропсия хлорида каждый день по сравнению с введением только 225 мг ксаномелина каждый день в течение 7 дней; и (2) определение того, значительно ли снижает добавление 40 мг тропсия каждый день (20 мг 2 р/день) к 225 мг ксаномелина каждый день (75 мг 2 р/день) в течение 7 дней периферические холинергические побочные эффекты (тошнота, диарея, рвота, потоотделение, повышенное слюноотделение) по сравнению с только 225 мг ксаномелина каждый день. В табл. 17 перечислены параметры этого исследования.

Таблица 17
 Параметры исследования KAR-001

Количество участников:	N = 70 участников
Исследуемая популяция:	Нормальные здоровые добровольцы; возраст 18-60
Продолжительность исследования:	Лечение: девять дней; двухдневный подготовительный период либо плацебо, либо
	троспия 40 мг/день с последующими 7 днями активного лечения
	Наблюдение: 14 дней после выписки из клиники
Тестируемый продукт, доза и способ введения:	Ксаномелин, капсулы 75 мг, 3 р/день, для общей суточной дозы 225 мг
	Троспия хлорид, таблетка 20 мг, с двойной оболочкой, для общей суточной дозы 40 мг, 2 р/день. Соответствующее плацебо.
План исследования	Исследование представляло собой исследование в стационарных условиях, проведенное на нормальных здоровых добровольцах.
	Между -21 и -7 днями исследования нормальные здоровые добровольцы посещали клинику для получения и подписания информированного согласия и прохождения процедуры скрининга.
	Пациенты поступали в клинику в день 0 исследования для базовой оценки безопасности и включения в исследование.
	Утром в день исследования 1 участники начали введение исследуемого препарата. Участники, рандомизированные в группу только ксаномелина, получали плацебо в течение первых двух дней и начали лечение ксаномелином 3 р/день в день 3. Участники, рандомизированные в группу ксаномелин + троспий, получали троспия хлорид 2 р/день в течение первых двух дней, а затем ксаномелин 3 р/день плюс троспий 2 р/день, начиная с дня 3. Для сохранения слепоты исследования вводили соответствующее плацебо. Пациенты оставались в клинике под наблюдением во время всего курса лечения (9 дней).
Основные критерии включения:	Возраст 18 – 60
	Женщины-участники должны были находиться в постменопаузе (по меньшей мере, за 2 года до введения дозы) или согласиться использовать приемлемую форму контроля над рождаемостью от скрининга до 14 дней после завершения исследования. Если женщина принимала противозачаточные таблетки, то она должна была принимать стабильную дозу в течение ≥ 12 месяцев.
	Хорошее общее состояние здоровья
	Способность давать информированное согласие и понимать устные инструкции.
	Готовность провести 10 дней в стационаре.

Основные критерии исключения:	Наличие в анамнезе или наличие клинически значимых сердечно-сосудистых, легочных, печеночных, почечных, гематологических, желудочно-кишечных, эндокринных, иммунологических, дерматологических, неврологических, онкологических или психических заболеваний или любого другого состояния, которое, по мнению исследователя, может представлять опасность для участника исследования или достоверности результатов исследования. (Могут быть включены пациенты с любой историей излеченного рака, который был >5 лет назад.)
	Индекс массы тела <18 или >40 кг/м ²
	Наличие в анамнезе или высокий риск задержки мочи, застоя в желудке или узкоугольной глаукомы.
	Наличие в анамнезе алкогольной или наркотической зависимости в течение последних 24 месяцев или зависимости в настоящее время, определяемой токсикологическим анализом мочи.
	Клинически значимые отклонения, выявленные при медицинском осмотре, медицинском анамнезе, ЭКГ или результатах клинико-лабораторных исследований при скрининге.
	Принимал участие в другом клиническом испытании в течение 90 дней до первой дозы исследуемого лекарства.
	Необходимо принимать какие-либо лекарства, отпускаемые по рецепту, помимо исследуемого продукта или специально указанных выше.
	Не допускается использование любых витаминов, трав, добавок или лекарств, отпускаемых без рецепта, в течение одной недели с момента регистрации и во время испытания. В частности, участникам не разрешалось принимать Benadryl® в течение одной недели до и во время исследования. Использование любых табачных изделий в течение последних 30 дней.
	Предыдущий положительный тест на ВИЧ 1 и/или 2, или на гепатит А, В или С, или положительный тест, полученный при скрининге.
Выбранные конечные	Признаки и симптомы, появляющиеся при лечении (частота нежелательных явлений).
результаты:	Холинергические признаки и симптомы, появляющиеся при лечения (слюноотделение, потливость, тошнота, рвота, диарея) (частота возникновения холинергических нежелательных явлений). Эти нежелательные явления часто наблюдались в прошлых исследованиях ксаномелина и были факторами прекращения приема препарата.

Семьдесят участников исследования были рандомизированы, и из них 68 участникам исследования было проведено, по меньшей мере, одно обследование на день 3, который был первым днем введения ксаномелина. В табл. 18 перечислены демографические данные участников исследования.

Таблица 18

Демографические данные участников исследования KAR-001

Характеристика	Только ксаномелин (N = 33)	Ксаномелин + Троспий (N = 35)
Возраст (лет; среднее [CO])	34,8 [8,8]	40,9 [12,3]
Пол (М/Ж; [%])	21/12	27/8
	64 %/36 %	77 %/23 %
Раса (Белая/ Не-белая; [%])	9/24	13/21
	27 %/70 %	37 %/60 %
Вес (кг; среднее [CO])	88 [17]	88 [16]
ИМТ (кг/м ² ; среднее [CO])	29,1 [5,0]	28,8 [5,0]

Наиболее частыми нежелательными явлениями ксаномелина являются так называемые холинергические нежелательные явления, такие как тошнота, рвота, диарея, повышенное потоотделение и повышенное слюноотделение. В этом исследовании одновременное введение троспия хлорида с ксаномелином привело к статистически значимому ($p = 0,016$) снижению на 43% частоты холинергических нежелательных явлений по сравнению с ксаномелином, вводимым совместно с плацебо. В группе исследования ксаномелин + плацебо 63% участников сообщили, по меньшей мере, об одном холинергическом нежелательном явлении, по сравнению с только 34% участников, сообщивших о таком событии в группе исследования ксаномелин + троспия хлорид.

Кроме того, в исследовании каждый вид индивидуальных холинергических нежелательных явлений также имел пониженную частоту встречаемости у участников, которым вводили ксаномелин + троспия хлорид, по сравнению с частотой случаев у участников, которым вводили ксаномелин + плацебо. Снижение частоты потоотделения было статистически значимым само по себе, 20,0% в группе ксаномелин + троспия хлорид, по сравнению с 48,5% в группе ксаномелин + плацебо, что составило снижение на 59% ($p = 0,013$).

Общая частота холинергических нежелательных явлений в группе исследования ксаномелин + троспия хлорид была очень похожа на частоту случаев 32%, зарегистрированную в течение двухдневного вводного периода для участников, получавших плацебо + плацебо. Хотя эти два результата наблюдений не проявлялись в разные периоды исследования, тот факт, что частота холинергических нежелательных явлений была сопоставима с таковой для плацебо, предполагает, что снижение на 43% нежелательных явлений из-за троспия хлорида могло быть близким к максимальному снижению, возможному в этом исследовании.

В табл. 19 показано, что частота и количество холинергических нежелательных явлений в поддающейся оценке популяции исследования были следующими, со всеми значениями p , основанными на критерии согласия Пирсона, за исключением отмеченных знаком *, которые были основаны на точном критерии Фишера.

Таблица 19

Холинергические нежелательные явления

	Ксаномелин + плацебо (n = 34)	Ксаномелин + Троспий (n = 35)		
Категория	(n [%] [кол-во явлений])	(n [%] кол-во явлений])	Значение p для разницы	% Снижения
Любой	21 (63,6 %) 64	12 (34,3 %) 33	0,0155	46 %
Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ)				
Тошнота	8 (24,2 %) 11	6 (17,1 %) 8	0,4693	29 %
Рвота	5 (15,2 %) 5	2 (5,7 %) 2	0,2522*	62 %
Диарея	7 (21,2 %) 8	2 (5,7 %) 4	0,0794*	73 %
Потоотделение	16 (48,5 %) 24	7 (20,0 %) 8	0,0131	59 %
Слюноотделение	12 (36,4 %) 16	9 (25,7 %) 11	0,342	39 %

Помимо оценки того, увеличивает ли добавление троспия хлорида переносимость ксаномелина, исследование также предоставило данные об общей безопасности и переносимости ксаномелина + троспия хлорид. Табл. 20 показывает, что в целом комбинация хорошо переносилась без тяжелых нежелательных

явлений и серьезных нежелательных явлений, а большинство нежелательных явлений были умеренными.

Таблица 20

Переносимость

	Ксаномелин + плацебо	Ксаномелин + Троспий
Категория (n (%)) кол-ва событий)	(N = 33)	(N = 35)
Участники с любым НЯВЛ	27 (81,8) 108	23 (65,7) 73
Максимальная степень тяжести НЯВЛ		
Слабый	22 (66,7) н/д	20 (57,1) н/д
Умеренный	5 (15,2) н/д	3 (8,6) н/д
Тяжелый	0 (0,0)	0 (0,0)
Любое клинически значимое НЯВЛ	5 (15,2) 5	3 (8,6) 6
Любое НЯВЛ, связанное с исследуемым препаратом	23 (69,7) 92	18 (51,4) 57
Максимальная степень тяжести НЯВЛ, связанного с исследуемым препаратом		
Слабый	19 (57/6) н/д	15 (42,9) н/д
Умеренный	4 (12,1) н/д	3 (8,6) н/д
Тяжелый	0 (0,0) н/д	0 (0,0) н/д
Любое серьезное нежелательное явление (СНЯ)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нежелательное явление, ведущее к прекращению приема (D/C)	2 (6,1) 2	1 (2,9) 1
Нежелательное явление, связанное с исследуемым препаратом, приводящее к D/C	1 (3,0) 1	0 (0,0)

Профиль переносимости, обнаруженный в этом исследовании, позволил продолжить дальнейшие исследования комбинации ксаномелина и троспия хлорида.

Пример 5. Исследование KAR-003 Фазы I КагХТ, комбинированного препарата ксаномелин + троспий.

Это исследование было рандомизированным исследованием Фазы I с адаптивным планом в стационарных условиях с введением многократных доз для оценки безопасности и переносимости КагХТ у нормальных здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет. Участники подписали информированное согласие и прошли скрининговое обследование в дни с -21 по -1. После успешного завершения всего скринингового обследования участники возвращались в исследовательскую клинику в день 0 для базовой оценки безопасности и включения в исследование и были рандомизированы 3:1 в каждой когорте в одну из двух групп лечения: КагХТ или плацебо. Участники были включены в 1 из 4 когорты (когорты 1, 2, 3 или 4).

Исследуемое лекарственное средство вводили 2 р/день в дни с 1 по 7. Во всех когортах использовали комбинированную лекарственную форму ксаномелина и троспия. Все когорты начали с 2-дневного введения КагХТ 50/20 2 р/день (для участников, рандомизированных для активного лечения); после 2-дневного вводного периода допущенный к рандомизационным кодам фармацевт выдал исследуемое лекарственное средство каждому участнику в соответствии с рандомизационным назначением участника в течение 5 дней с определенной дозировкой для когорты, в общей сложности 7 дней лечения. Соответствующее плацебо применялось на протяжении всего исследования для сохранения слепоты. Сигнальная группа была введена в исследование для Когорт 2 - 4 и контролировалась на предмет безопасности и переносимости Группой оценки данных по безопасности (DSEG), так что примерно 30% предложенной когорты были подвергнуты лечению и оценены на безопасность до того, как остальной части когорты была введена доза. Участники и сотрудники исследовательской клиники были не допущены к рандомизационным кодам. Комитет по выбору дозы (DSC) был допущен к рандомизационным кодам, чтобы при-

нимать решение о дозировке для последующих групп лечения.

Серийные образцы крови для оценки фармакокинетики (ФК) ксаномелина и тропсия брали в день 1, 3 и 7. Через стандартные интервалы брали образцы крови для мониторинга остаточных концентраций ксаномелина и тропсия и результатов клинико-лабораторных исследований. В день 1 дважды собирали объем слюны. Объем слюны исследовали перед дозой в день 1, а затем ежедневно (днем) в дни с 1 по 7 примерно в одно и то же время дня, чтобы избежать суточных колебаний. Другие оценки включали измерения размера зрачка и оценку стула по Бристольской шкале. Участники оставались в исследуемой клинике в течение всего периода лечения (7 дней). После оценки безопасности в день 8 участников выписывали из исследовательской клиники и просили вернуться примерно через 14 дней после введения исследуемого лекарственного средства для окончательной оценки безопасности.

Во время исследования, после 2-дневного вводного периода субъектам вводили следующие дозы КагХТ 50/20 2 р/день (для субъектов, рандомизированных для активного лечения) в каждой когорте:

В Когорте 1 субъекты принимали в дни с 3 по 7 КагХТ 100/20 2 р/день (общая суточная доза (ОСД) 200 мг ксаномелина плюс 40 мг тропсия) или плацебо. В Когорте 2 сигнальная группа (группа 2а) прекратила прием после приема утренней дозы в день 4. Дозировка для субъектов в Когорте 2 составляла КагХТ 150/20 2 р/день (ОСД 300 мг ксаномелина плюс 40 мг тропсия) или плацебо. Прием препарата в Когорте 2 был прекращен (решение DSEG основано на наблюдаемых проблемах переносимости). Исследование продолжилось при приеме препарата сигнальной группой Когорты 3 (Группа 3а), поскольку DSC определила, что дальнейший прием Когортой 2 КагХТ 150/20 2 р/день вряд ли будет достаточно хорошо переносимым, чтобы гарантировать дальнейшую разработку этой комбинации доз для клинической популяции.

В Когорте 3 сигнальная группа (группа 3а) завершила в дни с 3 по 7 прием КагХТ 150/40 2 р/день (ОСД 300 мг ксаномелина плюс 80 мг тропсия) или плацебо. Вторая группа в Когорте 3 (группа 3б) прекратила прием после утренней дозы в день 5. В Когорте 4 сигнальная группа (Группа 4а), вторая группа (Группа 4б) и оставшаяся группа (Группа 4с) завершили в дни с 3 по 7 прием КагХТ 125/40 2 р/день (ОСД 250 мг ксаномелина плюс 80 мг тропсия) или плацебо.

Было запланировано 96 участников, 248 участников были отобраны, 69 участников были рандомизированы, 51 участник завершил исследование, а 18 участников прекратили исследование. Популяция включала здоровых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет при скрининге с индексом массы тела от 18 до 40 кг/м². Участники были исключены из исследования, если у них в анамнезе был синдром раздраженного кишечника или серьезные запоры, требующие лечения в течение 6 месяцев до скрининга. Участники также исключались из исследования, если у них было в анамнезе или присутствовало какое-либо заболевание или состояние, включая психические или неврологические заболевания, которые, по мнению исследователя, могли поставить под угрозу безопасность субъекта или достоверность исследования. В табл. 21 подsumмированы демографические и исходные характеристики по группам лечения. Демографические и исходные характеристики были согласованы между выборкой для оценки безопасности и популяцией для оценки ФК.

Таблица 21
Сводка демографических и исходных характеристик по группам лечения -
выборка для оценки безопасности

Категория характеристики/ статистика	Когорта	Когорта	Когорта	Когорта	Плацебо	Всего
	1	2	3	4		
	КагХТ	КагХТ	КагХТ	КагХТ		
	100/20	150/20	150/40	125/40		
	2 р/день	2 р/день	2 р/день	2 р/день		
		[1]	[2]			
n	18	5	12	18	16	69
Среднеквадрати- ческое отклонение (SD)	42,0 (12,9)	39,0 (8,80)	38,2 (9,4)	39,8 (9,56)	37,9 (10,61)	39,6 (10,51)
Пол – n (%)						
Мужской	11 (61,1)	3 (60,0)	5 (41,7)	9 (50,0)	13 (81,3)	41 (59,4)
Женский	7 (38,9)	2 (40,0)	7 (58,3)	9 (50,0)	3 (18,8)	28 (40,6)
Раса – n (%)						
Белая	8 (44,4)	1 (20,0)	7 (58,3)	6 (33,3)	4 (25,0)	26 (37,7)
Черная или афроамериканец	9 (50,0)	4 (80,0)	5 (41,7)	12 (66,7)	12 (75,0)	42 (60,9)
Азиатская	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Американский индеец или коренной житель Аляски	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Коренной житель Гавайев или других тихоокеанских островов	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Другая	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)

Этническая принадлежность – n (%)						
Испанец или латиноамериканец	2 (11,1)	1 (20,0)	2 (16,7)	2 (11,1)	1 (6,3)	8 (11,6)
Не испанец или латиноамериканец	16 (88,9)	4 (80,0)	10 (83,3)	16 (88,9)	15 (93,8)	61 (88,4)
Исходный вес (кг)						
Среднее (Среднеквадратическое отклонение, SD)	81,8 (15,0)	81,0 (12,1)	81,3 (13,6)	73,5 (8,9)	77,6 (10,3)	78,5 (12,2)
Исходный рост (см)						
Среднее (Среднеквадратическое отклонение, SD)	172,5 (9,5)	168,8 (5,8)	170,7 (10,1)	166,1 (6,8)	172,1 (8,8)	170,1 (8,8)
Исходный индекс массы тела (кг/м ²)						
Среднее (Среднеквадратическое отклонение, SD)	27,4 (3,8)	28,4 (3,8)	27,8 (3,7)	26,7 (3,2)	26,3 (3,7)	27,1 (3,6)
1. Сигнальная группа Когорты 2 (5 субъектов, рандомизированных для КагХТ 150/20 2 р/день и 1 субъект, рандомизированный для плацебо) прекратила прием после приема утренней дозы в День 4.						
2. Во время исследования Группа 3b Когорты 3 (8 субъектов, рандомизированных для КагХТ 150/40 2 р/день и 1 субъект, рандомизированный для плацебо) прекратила прием после приема утренней дозы в день 5.						

Серийные образцы крови для оценки ФК ксаномелина и троспия были собраны у всех субъектов в каждой когорте в дни 1, 3 и 7 перед приемом утренней дозы и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 часов после приема утренней дозы. Параметры ФК, перечисленные ниже, были рассчитаны на основе индивидуальных профилей концентрации-время ксаномелина и троспия с помощью стандартных некомпартментных методов. Нормализованные по дозе параметры рассчитывали для C_{max} и площади под кривой концентрация-время (AUC). Во время исследования были собраны дополнительные образцы крови для мониторинга остаточных концентраций ксаномелина и троспия в дни 2, 4, 5 и 6 перед приемом утренней дозы и перед выпиской в день 8.

Оценка безопасности включала спонтанно сообщаемые нежелательные явления, ЭКГ, лабораторные исследования, показатели жизненно важных функций, оценку объема слюны, оценку стула по Бристольской шкале, размера зрачка и физикальные осмотры. Описательные статистические данные (n, среднее значение, среднеквадратическое отклонение, медианное значение, минимум и максимум) суммировали непрерывные данные по группе лечения. Были сгенерированы геометрическое среднее значение (ГС), геометрический процентный коэффициент вариации (CV%), квартили или диаграммы размаха. Подсчет и частота занесены в таблицы категориальных измерений, хотя официальная статистика не проводилась.

Группы лечения были суммированы следующим образом, если не указано иное: КагХТ 50/20 2 р/день (только для нежелательных явлений и сводных данных ФК в день 1), КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 125/40 2 р/день, КагХТ 150/20 2 р/день, КагХТ 150/40 2 р/день и плацебо (пустые капсулы Vcaps® Plus и Capsugel®; все группы плацебо из когорт вместе взятые). Оценка безопасности была основана на спонтанных сообщениях о нежелательных явлениях, ЭКГ, лабораторных исследованиях и показателях жизненно важных функций. Также были проведены исследовательские анализы объемов слюны, оценка стула по Бристольской шкале и размера зрачка.

Ксаномелин хорошо всасывался в системный кровоток после перорального приема препарата KAR-003 во всех дозировках. Пиковые концентрации ксаномелина наблюдались в среднем через 2 часа во всех группах лечения и в дни исследования.

Медианные значения $t_{1/2}$ для ксаномелина были сходными между группами лечения и в разные дни

исследования, что указывает на то, что $t_{1/2}$ не зависел от дозы. Медианное значение $t_{1/2}$ составляло от 3,4 до 5,8 часов.

Геометрические средние (ГС) экспозиции ксаномелина не увеличивались пропорционально дозе в день 3 со 100 до 150 мг, когда ксаномелин вводили с 20 мг троспия, или от 125 до 150 мг, когда вводили с 40 мг троспия. После введения КагХТ 150/40 наблюдалась меньшая экспозиция ксаномелина по сравнению с КагХТ 125/40. ГС экспозиции ксаномелина в день 3 (C_{\max} , $AUC_{0-посл}$ и $AUC_{0-12ч}$) были аналогичными, когда доза ксаномелина 150 мг вводилась с 20 и 40 мг троспия. В день 7 ГС экспозиции ксаномелина немного больше увеличивались пропорционально дозе со 125 до 150 мг, когда ксаномелин вводили с 40 мг троспия.

Минимальное накопление ксаномелина или отсутствие накопления ксаномелина в плазме наблюдалось в дни с 3 по 7 после введения КагХТ 100/20 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день; однако наблюдалось накопление после введения КагХТ 150/40 2 р/день у 3 из 4 участников, завершивших исследование. Средние коэффициенты накопления для группы КагХТ 150/40 2 р/день составляли 366,2% для RAUC и 445,4% для RC_{\max} .

Пример 6. Фармакокинетика ксаномелина KAR-003 по сравнению с KAR-001.

Сравнение ГС экспозиций ксаномелина между KAR-001 (75 мг ксаномелина 3 р/день \pm 20 мг троспия 2 р/день) и группой КагХТ 100/20 2 р/день из KAR-003 показало, что значения C_{\max} и значения $AUC_{0-6ч}$ (KAR-003) или $AUC_{0-тау}$ (KAR-001) были больше в KAR-003 (дни 3 и 7), чем соответствующие экспозиции из KAR-001 (дни 3 и 9). Медианное значение T_{\max} наблюдалось через 2 часа в обоих исследованиях и в оба дня (дни 3 и 9 для KAR-001 и дни 3 и 7 для KAR-003). Эти данные показывают, что состав КагХТ увеличивал экспозиции ксаномелина.

Троспий всасывался в системный кровоток после перорального приема препарата КагХТ во всех дозировках. Пиковые концентрации троспия наблюдались в среднем через 1,0 час во всех группах лечения и в дни исследования.

Медианные значения $t_{1/2}$ для троспия были одинаковыми между группами лечения в день 3, со значениями в диапазоне от 4,1 до 4,8 часа. На день 7 медианные значения $t_{1/2}$ были аналогичными для лечения КагХТ 100/20 2 р/день (4,9 часа) и КагХТ 125/40 2 р/день (4,5 часа), но были немного дольше для группы КагХТ 150/40 2 р/день (7,1 часа).

ГС экспозиции троспия увеличивались чуть меньше, чем пропорционально дозе, в день 3 с 20 до 40 мг при введении 150 мг ксаномелина. В день 3 ГС экспозиции троспия (C_{\max} , $AUC_{0-посл}$ и $AUC_{0-12ч}$) были больше, когда доза троспия 20 мг 2 р/день вводилась со 100 мг ксаномелина 2 р/день по сравнению с 150 мг ксаномелина 2 р/день. В день 3 ГС экспозиции троспия было сходными, когда доза троспия 40 мг 2 р/день вводилась вместе с 125 мг ксаномелина 2 р/день и 150 мг ксаномелина 2 р/день.

Троспий не накапливался в плазме в дни с 3 по 7 после введения КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 125/40 2 р/день и КагХТ 150/40 2 р/день. Троспий накапливался в плазме в дни с 1 по 7 для группы КагХТ 100/20 2 р/день. Средние коэффициенты накопления День 7/День 1 составляли 348,7% (RAUC) и 379,9% (RC_{\max}).

Сравнение ГС экспозиций троспия между KAR-001 и группой КагХТ 100/20 2 р/день из KAR-003 показало, что значения C_{\max} и $AUC_{0-12ч}$ из KAR-003 были больше, чем соответствующие экспозиции из KAR-001 в оба дня (дни 3 и 9 для KAR-001 и дни 3 и 7 для KAR-003). Медианное значение T_{\max} для троспия наблюдалось через 1,0 час в обоих исследованиях в оба дня. Эти данные показывают, что состав КагХТ увеличивал экспозиции троспия.

Все когорты KAR-003 начали с 2-дневного вводного периода КагХТ 50/20 2 р/день для участников, рандомизированных для КагХТ. На фиг. 42 приведены средние (\pm SD) ФК концентрации ксаномелина, а в табл. 22 суммированы параметры ФК ксаномелина в день 1 при лечении КагХТ 50/20 2 р/день всех когорт для популяции для оценки ФК. Ни один образец, собранный до введения первой дозы ксаномелина в день 1, не показал измеримых концентраций ксаномелина. Концентрации ксаномелина были количественно определяемыми (>50 пг/мл) во все моменты времени после введения утренней дозы дня 1 в течение 12 часов.

Таблица 22

Параметры ФК ксаномелина в день 1 для КагХТ 50/20 2 р/день (все когорты)

Характеристика	n	Статистическое значение
C_{\max} (пг/мл)	53	1972,3 (131,8)
T_{\max} (ч)	53	2,0 (1,0, 8,0)
$t_{1/2}$ (ч)	48	3,4 (2,0, 4,6)
$AUC_{0-посл}$ (ч*пг/мл)	53	10775,5 (102,2)
$AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл)	52	10810,3 (103,5)
$AUC_{0-инф}$ (ч*пг/мл)	48	12836,1 (97,7)

На фиг. 43 приведены средние (\pm SD) ФК концентрации ксаномелина при лечении в день 3 для популяции для оценки ФК, а в табл. 23 суммированы эти параметры. Концентрации ксаномелина были количественно определяемыми в образцах, собранных перед введением утренней дозы исследуемого препарата в день 3 и во все моменты времени после введения утренней дозы в день 3 в течение 12 часов для всех когорт, за исключением одного участника, у которого концентрация ксаномелина в плазме была $<50,0$ пг/мл через 12 часов после введения дозы. Вариабельность между участниками находилась в диапазоне от 23,7% до 58,2% (CV%) для T_{\max} , от 79,8% до 136,3% (геометрическое CV%) для C_{\max} , от 21,6% до 26,3% (CV%) для $t_{1/2}$ и от 77,1% до 96,1% (геометрическое CV%) для $AUC_{0-12ч}$ в четырех группах лечения. Медианное значение T_{\max} для ксаномелина в день 3 составило 2 часа для групп КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 125/40 2 р/день, КагХТ 150/20 2 р/день и КагХТ 150/40 2 р/день. Отдельные значения T_{\max} находились в диапазоне от 1,0 до 6,0 часов в четырех группах лечения, $t_{1/2}$ был оценен у 51 из 53 участников, в отличие от предыдущего исследования KAR-001, в котором фаза выведения не была хорошо охарактеризована. Медианное значение $t_{1/2}$ в день 3 для ксаномелина было численно похожем во всех четырех группах лечения. Медианное значение $t_{1/2}$ составляло от 3,4 до 4,3 часа. Отдельные значения $t_{1/2}$ находились в диапазоне от 2,4 до 8,6 часов в четырех группах лечения.

Таблица 23

Параметры ФК ксаномелина при лечении в день 3

Статистическое значение	Когорта 1 КагХТ 100/20 2 р/день		Когорта 2 КагХТ 150/20 2 р/день		Когорта 3 КагХТ 150/40 2 р/день		Когорта 4 КагХТ 125/40 2 р/день	
	п	Статистическое значение [2]	п	Статистическое значение [2]	п	Статистическое значение [2]	п	Статистическое значение [2]
C_{\max} (пг/мл)	18	7368,4 (106,2)	5	7270,0 (79,8)	12	7866,7 (136,3)	18	8098,8 (99,1)
T_{\max} (ч)	18	2,0 (1,0, 3,0)	5	2,0 (2,0, 4,0)	12	2,0 (2,0, 6,0)	18	2,0 (1,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (ч)	17	3,9 (3,0, 5,8)	5	3,4 (2,4, 4,3)	12	3,6 (2,6, 6,1)	17	4,3 (3,1, 8,6)
$AUC_{0-посл}$ (ч*пг/мл)	18	42003,4 (86,9)	5	48031,1 (92,0)	12	39092,3 (96,1)	18	43450,2 (74,4)
$AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл)	17	40912,1 (88,8)	5	48132,2 (92,0)	12	39403,3 (96,1)	17	43164,7 (77,1)
Нормализованная по дозе C_{\max} (пг/мл/мг)	18	73,7 (106,2)	5	48,5 (79,8)	12	52,4 (136,3)	18	64,8 (99,1)
Нормализованная по дозе $AUC_{0-посл}$ (ч*пг/мл/мг)	18	420,0 (86,9)	5	320,2 (92,0)	12	260,6 (96,1)	18	347,6 (74,4)
Нормализованная по дозе $AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл/мг)	17	409,1 (88,8)	5	320,9 (92,0)	12	262,7 (96,1)	17	345,3 (77,1)
<p>Геометрическое CV% = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$, в которой SD было SD логарифмически преобразованных данных.</p> <p>1. Сигнальная группа Когорты 2 (5 участников, рандомизированных для КагХТ 150/20 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный для плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 4.</p> <p>2. Во время исследования Группа 3б Когорты 3 (8 участников, рандомизированных для КагХТ 150/40 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный в группу плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 5.</p>								

При введении КагХТ 2 р/день, когда доза ксаномелина увеличивалась со 100 мг (Когорта 1) до 150

мг (Когорта 2) без изменения дозировки тропсия (20 мг), в день 3 нормализованные по дозе ГС экспозиции (нормализованные по дозе ГС C_{\max} и нормализованные по дозе ГС $AUC_{0-12ч}$ и $AUC_{0-12ч}$) ксаномелина снизились. Аналогичным образом, когда доза ксаномелина увеличивалась со 125 мг (Когорта 4) до 150 мг (Когорта 3) без изменения дозы тропсия (40 мг), в день 3 нормализованные по дозе ГС экспозиции ксаномелина несколько уменьшались (т.е. экспозиции ксаномелина были ниже после лечение КагХТ 150/40 2 р/день по сравнению с лечением КагХТ 125/40 2 р/день). Сравнение экспозиций ксаномелина после введения 150 мг ксаномелина 2 р/день с 20 или 40 мг тропсия 2 р/день показало, что в день 3 ГС C_{\max} , $AUC_{0-12ч}$ и $AUC_{0-12ч}$ для ксаномелина были аналогичными.

На фиг. 44 представлены средние (\pm SD) ФК концентрации ксаномелина при лечении в день 7 для популяции для оценки ФК, а в табл. 24 суммированы эти параметры. Концентрации ксаномелина были количественно определяемыми в образцах, собранных перед введением утренней дозы исследуемого препарата в день 7 и во все моменты времени после введения утренней дозы в день 7 в течение 12 часов для групп КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 125/40 2 р/день и КагХТ 150/40 2 р/день. Вариабельность между участниками находилась в диапазоне от 38,3% до 47,9% (CV%) для T_{\max} , от 81,4% до 106,8% (геометрическое CV%) для C_{\max} , от 15,4% до 42,1% (CV%) для $t_{1/2}$ и от 45,2% до 71,2% (геометрическое CV%) для $AUC_{0-12ч}$ в группах КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 150/40 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день. Медианное значение T_{\max} для ксаномелина в день 7 составило 2,0 часа для групп КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 125/40 2 р/день и КагХТ 150/40 2 р/день. Отдельные значения T_{\max} находились в диапазоне от 0,0 до 6,0 часов в группах КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 150/40 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день. Медианное значение $t_{1/2}$ для ксаномелина в день 7 было численно похожим для групп КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 125/40 2 р/день и КагХТ 150/40 2 р/день. Медианное значение $t_{1/2}$ для ксаномелина составляло от 4,6 до 5,8 часа. Отдельные значения $t_{1/2}$ находились в диапазоне от 3,6 до 14,0 часов в группах КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 150/40 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день.

Таблица 24

Параметры ФК ксаномелина при лечении в день 7

	Когорта 1 КагХТ 100/20 р/день		Когорта 2 КагХТ 150/20 р/день		Когорта 3 КагХТ 150/40 р/день		Когорта 4 КагХТ 125/40 р/день	
	п	Статистическое значение [1]	п	Статистическое значение [1]	п	Статистическое значение [1]	п	Статистическое значение [1]
C_{\max} (пг/мл)	16	8373,6 (94,3)	н/д	н/д	4	18191,3 (81,4)	18	8112,7 (106,8)
T_{\max} (ч)	16	2,0 (0,0, 3,0)	н/д	н/д	4	2,0 (1,0, 3,0)	18	2,0 (1,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (ч)	15	5,4 (3,6, 9,9)	н/д	н/д	4	4,6 (3,9, 5,6)	17	5,7 (4,0, 14,0)
$AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл)	16	53810,8 (89,8)	н/д	н/д	4	86347,8 (45,3)	18	52727,0 (76,7)
$AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл)	15	48138,3 (71,2)	н/д	н/д	4	86540,9 (45,2)	17	59945,1 (45,9)
Нормализованная по дозе C_{\max} (мг/мл/мг)	16	83,7 (94,3)	н/д	н/д	4	121,3 (81,4)	18	64,9 (106,8)
Нормализованная по дозе $AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл/мг)	16	538,1 (89,8)	н/д	н/д	4	575,7 (45,3)	18	421,8 (76,7)
Нормализованная по дозе $AUC_{0-12ч}$	15	481,4 (71,2)	н/д	н/д	4	576,9 (45,2)	17	479,6 (45,9)

(ч*пг/мл/мг)							
Геометрическое CV% = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$, в которой SD было SD логарифмически преобразованных данных.							
1. Сигнальная группа Когорты 2 (5 участников, рандомизированных для КагХТ 150/20 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный для плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 4.							
2. Во время исследования Группа 3b Когорты 3 (8 участников, рандомизированных для КагХТ 150/40 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный в группу плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 5.							

При введении КагХТ 2 р/день, когда доза ксаномелина увеличивалась со 125 мг (Когорта 4) до 150 мг (Когорта 3) без изменения дозировки троспия (40 мг), в день 7 нормализованные по дозе ГС экспозиции (нормализованные по дозе ГС C_{max} , $AUC_{0-12ч}$ и $AUC_{0-12ч}$) ксаномелина увеличились.

В табл. 25 приведены ФК коэффициенты накопления ксаномелина (день 7/день 3) при лечении популяции для оценки ФК. Основываясь на средних коэффициентах накопления ксаномелина после лечения КагХТ 100/20 2 р/день (Когорта 1) и КагХТ 125/40 2 р/день (Когорта 4), минимальное накопление ксаномелина или отсутствие накопления ксаномелина в плазме наблюдалось в дни с 3 по 7. Средние коэффициенты накопления для группы КагХТ 100/20 2 р/день составляли 133,4% для RAUC и 130,5% для RC_{max} , а для группы КагХТ 125/40 2 р/день составляли 143,9% для RAUC и 151,0% для RC_{max} . Только один участник в группе КагХТ 100/20 2 р/день показал более низкую экспозицию в день 7 по сравнению с днем 3. Напротив, ксаномелин умеренно накапливался у трех из четырех участников в группе КагХТ 150/40 2 р/день, которые завершили исследование. Другой участник в группе КагХТ 150/40 2 р/день продемонстрировал аналогичные экспозиции в дни 3 и 7. Средние коэффициенты накопления для группы КагХТ 150/40 2 р/день составляли 366,2% (RAUC) и 445,4% (RC_{max}).

Таблица 25

ФК коэффициенты накопления ксаномелина (День 7/День 3) при лечении

	Когорта 1 КагХТ 100/20 2 р/день		Когорта 2 КагХТ 150/20 2 р/день [1]		Когорта 3 КагХТ 150/40 2 р/день [2]		Когорта 4 КагХТ 125/40 2 р/день	
	п	Среднее значение (SD)	п	Среднее значение (SD)	п	Среднее значение (SD)	п	Среднее значение (SD)
RAUC (%)	14	133,4 (45,1)	н/д	н/д (н/д)	4	366,2 (321,3)	16	143,9 (80,9)
RC_{max} (%)	16	130,5 (55,1)	н/д	н/д (н/д)	4	445,4 (537,0)	18	151,0 (122,7)
$RAUC = 100 * \text{День 7 } AUC_{0-12ч} / \text{День 3 } AUC_{0-12ч}$. $RC_{max} = 100 * \text{День 7 } C_{max} / \text{День 3 } C_{max}$. 1. Сигнальная группа Когорты 2 (5 участников, рандомизированных для КагХТ 150/20 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный для плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 4. 2. Во время исследования Группа 3b Когорты 3 (8 участников, рандомизированных для КагХТ 150/40 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный в группу плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 5.								

На фиг. 45 сравнивают средние (\pm SD) профили ФК концентрация-время ксаномелина при лечении и осмотре (день) для популяции для оценки ФК. На фиг. 46 приведены средние (\pm SD) ФК остаточные концентрации ксаномелина при лечении популяции для оценки ФК. Достижение устойчивого состояния не оценивалось.

Сравнение ГС экспозиций ксаномелина между KAR-001 (75 мг ксаномелина 3 р/день \pm 20 мг троспия 2 р/день) (табл. 23) и группой КагХТ 100/20 2 р/день из KAR-003 (табл. 21) показало, что значения C_{max} и значения $AUC_{0-6ч}$ (KAR-003) или значения $AUC_{0-тау}$ (AUC от 0 до 6 часов) (KAR-001) в день 3 для группы КагХТ 100/20 2 р/день (KAR-003) были примерно в 2,3-2,6 раза выше, чем соответствующие экспозиции из KAR-001 в день 3.

Сравнение ГС экспозиции ксаномелина в день 7 для группы КагХТ 100/20 2 р/день из KAR-003 (табл. 22) с экспозициями ксаномелина, при применении его отдельно, и групп ксаномелин + троспий из KAR-001 (табл. 23) в день 9 показало, что значения в день 7 для группы КагХТ 100/20 2 р/день (KAR-

003) были примерно в 1,4 - 1,8 раза выше, чем соответствующие экспозиции из KAR-001 в день 9. Медианное значение T_{\max} составляло 2,0 часа в день 3 и день 7 для KAR-003 (табл. 22) и день 3 и день 9 для KAR-001 (табл. 23). Эти данные показывают, что состав KAR-003 обеспечивал достаточные экспозиции и ФК свойства.

В табл. 26 суммировано подмножество ФК параметров ксаномелина KAR-003 для группы КагХТ 100/20 2 р/день в день 3 и день 7 для популяции для оценки ФК. В табл. 27 представлена сводка подмножества ФК параметров ксаномелина KAR-001 при лечении KAR-001 в день 3 и день 9 для популяции для оценки ФК.

Таблица 26
Подмножество ФК параметров ксаномелина КагХТ 100/20 2 р/день в дни 3 и 7

ФК параметр KAR-003	Когорта 1 - КагХТ 100/20 2 р/день		Когорта 1 - КагХТ 100/20 2 о/день	
	День 3		День 7	
	Статистическое значение	п	Статистическое значение [1]	п
C_{\max} (пг/мл)	18	7368,4 (106,2)	16	8373,6 (94,3)
T_{\max} (ч)	18	2,0 (1,0, 3,0)	16	2,0 (0,0, 3,0)
$AUC_{0-6ч}$ (ч*пг/мл)	18	28564,2 (88,2)	16	35129,1 (85,2)

Таблица 27
Подмножество ФК параметров ксаномелина для KAR-001 в дни 3 и 9

ФК параметр KAR-001	Только ксаномелин [1]				Ксаномелин + Троспий [2]			
	День 3		День 9		День 3		День 9	
Статистиче ское значение	п	Статистиче ское значение [3]	п	Статистиче ское значение [3]	п	Статистиче ское значение [3]	п	Статистиче ское значение [3]
C_{\max} (пг/мл)	3 2	2951,1 (107,7)	3 1	4572,6 (123,5)	3 4	3043,0 (84,5)	3 2	4698,5 (99,5)
T_{\max} (ч)	3 2	2,0 (2,0, 5,9)	3 1	2,0 (0,0, 5,9)	3 4	2,0 (1,0, 5,9)	3 2	2,0 (1,0, 4,0)
$AUC_{0-гау}$ (ч*пг/мл)	1 1	12585,1 (132,4)	2 1	24808,6 (85,4)	1 7	11638,8 (71,3)	2 2	20347,9 (107,3)

Геометрическое $CV\% = 100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$, в которой SD было SD логарифмически преобразованных данных.

В KAR-001 дозирование ксаномелина начиналось в день 3. Следовательно, день 3 является первым днем дозирования ксаномелина, а день 9 является седьмым днем дозирования ксаномелина.

- В KAR-001 группа, получавшая только ксаномелин, получала 2 капсулы плацебо 2 р/день во время 2-дневного вводного периода, затем ксаномелин 75 мг 2 р/день (ОСД 225 мг) и плацебо в дни с 3 по 9.
- В KAR-001 группа ксаномелин плюс троспий получала 20 мг троспия 2 р/день (ОСД 40 мг) и плацебо 2 р/день; и 2 капсулы плацебо 1 р/день во время 2-дневного вводного периода; затем ксаномелин 75 мг 3 р/день и троспий 20 мг 2 р/день (ОСД 40 мг) и плацебо 1 р/день в дни с 3 по 9.
- Статистические значения для параметров представлены в виде среднего геометрического (геометрическое CV%), за исключением T_{\max} , которое представлено в виде медианного значения с минимальным и максимальным значениями.

На фиг. 47 представлены средние (\pm SD) ФК концентрации троспия в день 1 для лечения КагХТ 50/20 2 р/день (все когорты) для популяции для оценки ФК, а в табл. 28 суммированы эти параметры. Ни один из образцов, собранных до введения первой дозы троспия в день 1, не показал измеримых концентраций троспия. Концентрации троспия были количественно определяемыми (> 20 пг/мл) во все моменты времени после введения утренней дозы в день 1 в течение 12 часов.

Таблица 28

Параметры ФК троспия в день 1 для КарХТ 50/20 2 р/день (все когорты)

Статистическое значение	n	Статистическое значение [1]
C_{\max} (пг/мл)	53	1824,7 (98,7)
T_{\max} (ч)	53	1,0 (1,0, 10,0)
$t_{1/2}$ (ч)	26	4,5 (3,2, 5,1)
$AUC_{0-посл}$ (ч*пг/мл)	53	10286,5 (86,3)
$AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл)	49	10623,7 (78,5)
$AUC_{0-инф}$ (ч*пг/мл)	26	16526,6 (70,6)
Геометрическое $CV\% = 100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$, в которой SD было SD логарифмически преобразованных данных.		
1. Статистические значения для параметров представлены в виде среднего геометрического (геометрическое CV%), за исключением $t_{1/2}$ и T_{\max} , которые представлены в виде медианных значений с минимальными и максимальными значениями.		

На фиг. 48 представлены средние (\pm SD) ФК концентрации троспия при лечении в день 3 для популяции для оценки ФК, а в табл. 29 суммированы эти параметры. Концентрации троспия были количественно определяемыми в образцах, собранных перед введением утренней дозы исследуемого препарата в день 3 и во все моменты времени после введения утренней дозы в день 3 в течение 12 часов для всех групп лечения (за исключением одного участника, у которого концентрация троспия в плазме была $<20,0$ пг/мл через 12 часов после введения дозы. Вариабельность между участниками находилась в диапазоне 0,0% до 83,0% (CV%) для T_{\max} , от 54,8% до 80,7% (геометрическое CV%) для C_{\max} , от 9,1% до 34,0% (CV%) для $t_{1/2}$ и от 59,0% до 67,6% (геометрическое CV%) для $AUC_{0-12ч}$ в четырех группах лечения.

Таблица 29

Параметры ФК троспия при лечении в день 3

	Когорта 1 КарХТ 100/20 2 р/день		Когорта 2 КарХТ 150/20 2 р/день [1]		Когорта 3 КарХТ 150/40 2 р/день [2]		Когорта 4 КарХТ 125/40 2 р/день	
	п	Статистическое значение [3]	п	Статистическое значение	п	Статистическое значение	п	Статистическое значение
C_{\max} (пг/мл)	18	5705,6 (80,7)	5	3109,0 (54,8)	12	9838,7 (67,3)	18	8496,4 (74,9)
T_{\max} (ч)	18	1,0 (1,0, 3,0)	5	1,0 (1,0, 1,0)	12	1,0 (1,0, 2,0)	18	1,0 (1,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (ч)	18	4,8 (3,3, 7,6)	5	4,6 (4,3, 5,3)	12	4,1 (3,0, 8,0)	18	4,2 (2,8, 9,0)
$AUC_{0-посл}$ (ч*пг/мл)	18	29175,4 (59,0)	5	17560,8 (64,8)	12	43581,1 (64,4)	18	46214,2 (67,5)
$AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл)	18	29253,9 (59,0)	5	17612,9 (64,8)	12	44072,6 (64,3)	18	46333,3 (67,6)
Нормализованная по дозе C_{\max} (пг/мл/мг)	18	285,3 (80,7)	5	155,5 (54,8)	12	246,0 (67,3)	18	212,4 (74,9)
Нормализованная по дозе	18	1458,8 (59,0)	5	878,0 (64,8)	12	1089,5 (64,4)	18	1155,4 (67,5)

AUC _{0-посл} (ч*пг/мл/мг)								
Нормализованная по дозе AUC _{0-12ч} (ч*пг/мл/мг)	18	1462,7 (59,0)	5	880,6 (64,8)	12	1101,8 (64,3)	18	1158,3 (67,6)
<p>Геометрическое CV%=100*(exp(SD²)-1)^{0,5}, в которой SD было SD логарифмически преобразованных данных.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Сигнальная группа Когорты 2 (5 участников, рандомизированных для КагХТ 150/20 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный для плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 4. 2. Во время исследования Группа 3b Когорты 3 (8 участников, рандомизированных в группу КагХТ 150/40 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный в группу плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы день 5. 3. Статистические значения для параметров представлены в виде среднего геометрического (геометрическое CV%), за исключением t_{1/2} и T_{max}, которые представлены в виде медианных значений с минимальными и максимальными значениями. 								

Медианное значение T_{max} для троспия в день 3 составляло 1,0 час для групп КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 125/40 2 р/день, КагХТ 150/20 2 р/день и КагХТ 150/40 2 р/день. Отдельные значения T_{max} находились в диапазоне от 1,0 до 6,0 часов в 4 группах лечения. Медианное значение t_{1/2} для троспия в день 3 было численно похожим для всех 4 групп лечения; Медианное значение t_{1/2} составляло от 4,1 до 4,8 часа. Отдельные значения t_{1/2} находились в диапазоне от 2,8 до 9,0 часов в 4 группах лечения.

При введении КагХТ 2 р/день, когда доза троспия увеличивалась с 20 мг (Когорта 2) до 40 мг (Когорта 3) без изменения дозы ксаномелина (150 мг), в день 3 нормализованные по дозе ГС экспозиции троспия увеличивались. Сравнение экспозиций троспия в день 3 после введения 20 мг троспия 2 р/день со 100 мг (Когорта 1) или 150 мг (Когорта 2) ксаномелина 2 р/день показало, что ГС C_{max}, AUC_{0-посл} и AUC_{0-12ч} для троспия были выше, когда дозу троспия 20 мг 2 р/день водили вместе со 100 мг ксаномелина 2 р/день по сравнению со 150 мг ксаномелина 2 р/день.

Аналогичным образом, сравнение экспозиций троспия после введения 40 мг троспия 2 р/день с 125 мг (Когорта 4) или 150 мг (Когорта 3) ксаномелина 2 р/день показало, что ГС C_{max}, AUC_{0-посл} и AUC_{0-12ч} для троспия в целом были похожими, когда троспий вводили с 125 и 150 мг ксаномелина 2 р/день в день 3.

На фиг. 49 приведены средние (± SD) ФК концентрации троспия при лечении в день 7 для популяции для оценки ФК, а в табл. 30 суммированы параметры. Концентрации троспия были количественно определяемыми в образцах, собранных перед введением утренней дозы исследуемого препарата в день 7 и во все моменты времени после введения утренней дозы в день 7 в течение 12 часов для групп КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 125/40 2 р/день и КагХТ 150/40 2 р/день. Вариабельность между участниками находилась в диапазоне от 0,0% до 86,3% (CV%) для T_{max}, от 51,2% до 93,8% (геометрическое CV%) для C_{max}, от 23,0% до 44,5% (CV%) для t_{1/2} и от 59,4% до 76,7% (геометрическое CV%) для AUC_{0-12ч} в группах КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 150/40 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день.

Таблица 30
 Параметры ФК троспия при лечении в день 7

	Когорта 1 КагХТ 100/20 2 р/день		Когорта 2 КагХТ 150/20 2 р/день [1]		Когорта 3 КагХТ 150/40 2 р/день [2]		Когорта 4 КагХТ 125/40 2 р/день	
	п	Статистическое значение [3]	п	Статистическое значение	п	Статистическое значение	п	Статистическое значение
C_{\max} (пг/мл)	16	7494,9 (88,3)	н/д	н/д (н/д)	4	9588,0 (51,2)	18	7213,8 (93,8)
T_{\max} (ч)	16	1,0 (0,0, 1,0)	н/д	н/д	4	1,0 (1,0, 1,0)	18	1,0 (0,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (ч)	16	4,9 (3,1, 7,1)	н/д	н/д	4	7,1 (4,4, 8,2)	18	4,5 (3,7, 11,9)
$AUC_{0-\text{посл}}$ (ч*пг/мл)	16	40377,8 (69,3)	н/д	н/д (н/д)	4	41865,2 (59,4)	18	44998,6 (76,7)
$AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл)	16	40488,0 (69,3)	н/д	н/д (н/д)	4	41997,6 (59,4)	18	45137,6 (76,7)
Нормализованная по дозе C_{\max} (пг/мл/мг)	16	374,7 (88,3)	н/д	н/д (н/д)	4	239,7 (51,2)	18	180,3 (93,8)
Нормализованная по дозе $AUC_{0-\text{посл}}$ (ч*пг/мл/мг)	16	2018,9 (69,3)	н/д	н/д (н/д)	4	1046,6 (59,4)	18	1125,0 (76,7)
Нормализованная по дозе $AUC_{0-12ч}$ (ч*пг/мл/мг)	16	2024,4 (69,3)	н/д	н/д (н/д)	4	1049,9 (59,4)	18	1128,4 (76,7)
<p>Геометрическое $CV\% = 100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$, в которой SD было SD логарифмически преобразованных данных.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Сигнальная группа Когорты 2 (5 участников, рандомизированных для КагХТ 150/20 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный для плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 4. 2. Во время исследования Группа 3b Когорты 3 (8 участников, рандомизированных в группу КагХТ 150/40 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный в группу плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 5. 3. Статистические значения для параметров представлены в виде среднего геометрического (геометрическое $CV\%$), за исключением $t_{1/2}$ и T_{\max}, которые представлены в виде медианных значений с минимальными и максимальными значениями. 								

Медианное значение T_{\max} для троспия в день 7 составило 1,0 час для групп КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 125/40 2 р/день и КагХТ 150/40 2 р/день. Отдельные значения T_{\max} находились в диапазоне от 0,0 до 6,0 часов в группах КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 150/40 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день.

Медианное значение $t_{1/2}$ для троспия в день 7 было схожим для групп КагХТ 100/20 2 р/день (4,9 часа) и КагХТ 125/40 2 р/день (4,5 часа). Медианное значение $t_{1/2}$ составило 7,1 часа для группы КагХТ 150/40 2 р/день. Отдельные значения $t_{1/2}$ находились в диапазоне от 3,1 до 11,9 часов в группах КагХТ 100/20 2 р/день, КагХТ 150/40 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день.

Как наблюдалось в день 3, сравнение экспозиций троспия в день 7 после введения 40 мг троспия 2 р/день с 125 мг (Когорта 4) или 150 мг (Когорта 3) ксаномелина 2 р/день показало, что ГС C_{\max} , $AUC_{0-12ч}$ и $AUC_{0-12ч}$ для троспия были похожими, когда троспий вводили с 125 и 150 мг ксаномелина 2 р/день.

В табл. 31 суммированы ФК коэффициенты накопления троспия (День 7/День 3; День 7/День 1) при лечении для популяции для оценки ФК. Основываясь на средних ФК коэффициентах накопления троспия, троспий минимально накапливался в плазме в дни с 3 по 7 после введения КагХТ 100/20 2 р/день (Когорта 1) и практически не накапливался после введения КагХТ 125/40 2 р/день (Когорта 4) и КагХТ 150/40 2 р/день (Когорта 3). Два участника показали более низкие экспозиции в день 7 по сравнению с днем 3 в группе КагХТ 100/20 2 р/день.

Коэффициенты накопления в дни с 3 по 7 широко варьировались между субъектами в группах КагХТ 125/40 2 р/день и КагХТ 150/20 2 р/день. Средние коэффициенты накопления находились в диапазоне от 108,6% до 141,4% для RAUC и от 111,0% до 135,8% для RC_{\max} . Троспий умеренно накапливался в плазме в дни с 1 по 7 для группы КагХТ 100/20 2 р/день. Все участники, кроме одного, показали более высокие экспозиции троспия в день 7 по сравнению с днем 1. Средние коэффициенты накопления составляли 348,7% для RAUC и 379,9% для RC_{\max} . Нельзя исключить возможное влияние увеличения дозы ксаномелина (с 50 мг 2 р/день до 100 мг 2 р/день, начиная с дня 3) на ФК и биодоступность троспия как вклад в увеличение экспозиций в дни с 1 по 7.

Таблица 31
ФК коэффициенты накопления троспия (День 7/День 3; День 7/День 1) при лечении

	Когорта 1 КагХТ 100/20 2 р/день		Когорта 2 КагХТ 150/20 2 р/день [1]		Когорта 3 КагХТ 150/40 2 р/день [2]		Когорта 4 КагХТ 125/40 2 р/день	
	п	Среднее (SD)	п	Среднее (SD)	п	Среднее (SD)	п	Среднее (SD)
День 7/День 3								
RAUC (%)	16	141,4 (56,6)	н/д	н/д (н/д)	4	108,6 (39,0)	18	125,0 (84,4)
RC_{\max} (%)	16	135,8 (70,5)	н/д	н/д (н/д)	4	111,0 (67,8)	18	119,9 (91,0)
День 7/День 1								
RAUC (%)	15	348,7 (242,9)	н/д	н/д (н/д)	н/д	н/д (н/д)	н/д	н/д (н/д)
RC_{\max} (%)	16	379,89 (266,0)	н/д	н/д (н/д)	н/д	н/д (н/д)	н/д	н/д (н/д)
1. Фармакокинетические коэффициенты накопления День 7/День 3: $RAUC=100*\text{День 7 } AUC_{0-12ч}/\text{День 3 } AUC_{0-12ч}$, $RC_{\max}=100*\text{День 7 } C_{\max}/\text{День 3 } C_{\max}$. 2. Фармакокинетические коэффициенты накопления День 7/День 1: $RAUC=100*\text{День 7 } AUC_{0-12ч}/\text{День 1 } AUC_{0-12ч}$, $RC_{\max}=100*\text{День 7 } C_{\max}/\text{День 1 } C_{\max}$. 3. Сигнальная группа Когорты 2 (5 участников, рандомизированных для КагХТ 150/20 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный для плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 4. 4. Во время исследования Группа 3b Когорты 3 (8 участников, рандомизированных в группу КагХТ 150/40 2 р/день, и 1 участник, рандомизированный в группу плацебо) прекратила лечение после приема утренней дозы в день 5.								

На фиг. 50 сравнивают средние (\pm SD) профили ФК концентрации-время троспия при лечении и осмотре (день) для популяции для оценки ФК. На фиг. 51 представлены средние (\pm SD) ФК остаточные концентрации троспия при лечении и осмотре (день) для популяции для оценки ФК. Достижение устойчивого состояния не оценивалось.

Пример 7. Фармакокинетика троспия KAR-003 по сравнению с KAR-001.

Сравнение ГС экспозиций для троспия с дня 1 KAR-001 (первая доза только троспия без предварительного лечения) (табл. 33) и с дня 1 KAR-003 (первая доза ксаномелина + троспия без предварительного лечения) (табл. 32) показывает, что экспозиции троспия из KAR-003 являются примерно в 2,1 - 2,5 раза выше, чем из KAR-001. Хотя сравнение ГС экспозиций в день 3 между исследованиями на самом деле не является прямым сравнением (дозирование ксаномелина не начиналось до дня 3 в исследовании KAR-003), количество доз и суточная доза троспия, вводимого субъектам, являются одинаковыми. ГС

экспозиции троспия в день 3 из KAR-003 (табл. 32) также являются в ~2,4-3,3 раза выше, чем из KAR-001 (табл. 33). Сравнение ГС экспозиций в день 7 для троспия для когорты KarXT 100/20 2 р/день (Когорта 1) из KAR-003 (табл. 32) с экспозициями в день 9 из группы ксаномелин + троспий из KAR-001 (табл. 33) показывает, что экспозиции были снова выше (примерно в 3,5 -4,3 раза), чем из KAR-001.

Медианное значение T_{max} для троспия составляло 1,0 час в день 3 и день 7 для группы KarXT 100/20 2 р/день для KAR-003 и в день 3 и день 9 для группы ксаномелин + троспий для KAR-001. Медианное значение T_{max} для троспия было ниже (1,0 час) в день 1 для группы KarXT 50/20 2 р/день (KAR-003) по сравнению с медианным значением T_{max} для троспия (3,0 часа в день 1 для группы, получавшей только троспий (KAR-001).

В табл. 32 суммировано подмножество ФК параметров троспия KAR-003 для лечения KarXT 50/20 2 р/день (все когорты) в день 1 и для лечения KarXT 100/20 2 р/день в день 3 и день 7 для популяции для оценки ФК. В табл. 33 суммировано подмножество ФК параметров троспия KAR-001 для лечения только троспием в день 1 и лечения ксаномелин + троспий в день 3 и день 9 для популяции для оценки ФК.

Таблица 32

Подмножество ФК параметров троспия KAR-003 для KarXT 50/20 2 р/день (все когорты) в день 1 и KarXT 100/20 2 р/день в дни 3 и 7

ФК параметр KAR-003	KAR 50/20 2 р/день		Когорта 1 - KAR 100/20 2 р/день			
	День 1		День 3		День 7	
	п	Статистическое значение [1]	п	Статистическое значение [1]	п	Статистическое значение [1]
C_{max} (пг/мл)	53	1824,7 (98,7)	18	5705,6 (80,7)	16	7494,9 (88,3)
T_{max} (ч)	53	1,0 (1,0, 10,0)	18	1,0 (1,0, 3,0)	16	1,0 (0,0, 1,0)
AUC _{0-12ч} (ч*пг/мл)	49	10623,7 (78,5)	18	29253,9 (59,0)	16	40488,0 (69,3)
AUC _{0-инф} (ч*пг/мл)	26	16526,6 (70,6)	н/д	н/д	н/д	н/д
1. Статистические значения для параметров представлены в виде среднего геометрического (геометрическое CV%), за исключением $t_{1/2}$ и T_{max} , которые представлены в виде медианных значений с минимальными и максимальными значениями.						

Таблица 33

Подмножество ФК параметров троспия для KAR-001 в дни 1, 3 и 9

ФК параметр KAR-001	Только троспий [1]		Ксаномелин + Троспий [1]			
	День 1		День 3		День 9	
	п	Статистическое значение [2]	п	Статистическое значение [2]	п	Статистическое значение [2]
C_{max} (пг/мл)	33	721,9 (78,2)	34	1711,6 (89,8)	33	1733,6 (124,1)
T_{max} (ч)	33	3,0 (1,0, 5,9)	34	1,0 (1,0, 5,9)	33	1,0 (0,0, 4,0)
AUC _{0-12ч} (ч*пг/мл)	26	5028,6 (65,9)	23	12176,3 (61,6)	30	11395,2 (105,9)
AUC _{0-инф} (ч*пг/мл)	26	7787,3 (55,4)	23	18149,4 (62,0)	30	17519,4 (93,2)
Геометрическое CV% = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$, в которой SD является среднеквадратическим отклонением логарифмически преобразованных данных. В KAR-001, дозирование ксаномелина начинали в день 3. Следовательно, день 3 является первым днем дозирования ксаномелина, а день 9 является седьмым днем дозирования ксаномелина.						
1. В KAR-001 группа ксаномелин + троспий получала 20 мг троспия 2 р/день (ОСД 40 мг) и плацебо 2 р/день; и 2 капсулы плацебо 1 р/день во время 2-дневного вводного периода; затем 75 мг ксаномелина 2 р/день и 20 мг троспия 2 р/день (ОСД 40 мг) и плацебо 1 р/день в дни с 3 по 9.						
2. Статистические значения для параметров представлены в виде среднего геометрического (геометрическое CV%), за исключением T_{max} , которое представлено в виде медианных значений с минимальными и максимальными значениями.						

В табл. 34 приведена частота возникновения холинергических НЯВЛ по классам системных органов (КСО) и предпочтительный термин для обозначения популяции для оценки безопасности в исследовании KAR-001. Общая частота холинергических НЯВЛ у участников была аналогичной в группе ксаномелин + троспий (12 [34,3%] участников) в KAR-001, в группе КагХТ 100/20 2 р/день (7 [38,9%] участников) и в группе КагХТ 125/40 2 р/день (6 [33,3%] участников).

Таблица 34

Частота возникновения холинергических нежелательных явлений, возникшие в ходе лечения, по классам системных органов и предпочтительный термин в KAR-001 - популяция для оценки безопасности

Класс системных органов Предпочтительный термин	Только Ксаномелин [1] (n = 34) n (%), №	Ксаномелин + Троспий [2] (n = 35) n (%), №	Всего (n = 69) n (%), №
Участники с любыми НЯВЛ	21 (61,8) 64	12 (34,3) 33	33 (47,8) 97
Желудочно-кишечные расстройства	18 (52,9) 40	12 (34,3) 25	30 (43,5) 65
Повышенное слюноотделение	12 (35,3) 16	9 (25,7) 11	21 (30,4) 27
Тошнота	8 (23,5) 11	6 (17,1) 8	14 (20,3) 19
Диарея	7 (20,6) 8	2 (5,7) 4	9 (13,0) 12
Рвота	5 (14,7) 5	2 (5,7) 2	7 (10,1) 7
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32
Повышенное потоотделение	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32

Процент был рассчитан, исходя из количества участников в заголовке столбца в качестве делителя. № был количеством отдельных случаев НЯВЛ. НЯВЛ были определены как нежелательные явления, которые возникли впервые после приема исследуемого препарата или существовали раньше, но ухудшились по степени тяжести или взаимосвязи с исследуемым препаратом после приема препарата. При холинергических нежелательных явлениях использовалась первая доза любого исследуемого препарата (день 1), а при холинергических нежелательных явлениях применялась первая доза ксаномелина (день 3). Холинергические нежелательные явления имели дополнительное уточнение, чтобы считалось, что нежелательное явление возникло после начала лечения, его начало должно было наступить в течение 24 часов (включительно) после приема последней дозы. На каждом уровне суммирования (общий, термин класса системного органа, предпочтительный термин) участники, сообщившие о более чем одном нежелательном явлении, учитывались только один раз. Во время исследования участник мог внести вклад в более чем один предпочтительный термин.

В KAR-001 дозирование ксаномелина начиналось в день 3. Следовательно, день 3 был первым днем введения ксаномелина, а день 9 был седьмым днем дозирования ксаномелина.

1. В исследовании KAR-001 группа, получавшая только ксаномелин, получала две капсулы плацебо 3 р/день во время 2-дневного вводного периода, затем ксаномелин 75 мг 3 р/день (ОСД 225 мг) и плацебо в дни с 3 по 9.

2. В KAR-001 группа ксаномелин + троспий получала 20 мг троспия 2 р/день (ОСД 40 мг) и плацебо 2 р/день; и две капсулы плацебо 1 р/день во время 2-дневного вводного периода; затем ксаномелин 75 мг 3 р/день и троспий 20 мг 2 р/день (ОСД 40 мг) и плацебо 1 р/день в дни с 3 по 9.

Частота повышенного слюноотделения, повышенного потоотделения и диареи у участников была выше в группе ксаномелин + троспий в KAR-001 по сравнению с группами КагХТ 100/20 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день. Повышенное слюноотделение возникло у 25,7% участников в группе ксаномелин + троспий в KAR-001, у 5,6% участников в группе КагХТ 100/20 2 р/день и ни у одного из участников в группе КагХТ 125/40 2 р/день. Повышенное потоотделение возникло у 20,0% участников в группе ксаномелин + троспий в KAR-001, у 5,6% участников в группе КагХТ 100/20 2 р/день и у 11,1% пациентов в группе КагХТ 125/40 2 р/день. Диарея возникла у 5,7% участников в группе ксаномелин + троспий в KAR-001, и ни у одного из участников в группе КагХТ 100/20 2 р/день или КагХТ 125/40 2 р/день.

Группа ксаномелин + троспий в KAR-001 не показала никаких других явных тенденций по сравнению с группами КагХТ 100/20 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день в отношении тошноты и рвоты. Тошнота возникла у 17,1% участников в группе ксаномелин + троспий в KAR-001 и у 22,2% участников в каждой группе КагХТ 100/20 2 р/день и КагХТ 125/40 2 р/день. Рвота возникла у 5,7% участников в группе ксаномелин + троспий в KAR-001, у 27,8% участников в группе КагХТ 100/20 2 р/день и у 5,6% участников в группе КагХТ 125/40 2 р/день.

Ксаномелин и троспий всасывались в системный кровоток после перорального введения композиции KAR-003 во всех дозировках. Результаты ФК свидетельствуют о том, что ни ксаномелин, ни троспий

значимо не влияли на ФК поведение другого лекарственного средства. Композиция KAR-003 обеспечивала повышенные уровни ксаномелина и троспия в крови по сравнению с KAR-001, в котором оба соединения вводились отдельно.

Не сообщалось о новых признаках небезопасности, связанных с композицией KarXT. Все НЯВЛ были легкой или средней степени тяжести, без СНЯ или летальных исходов. Частота возникновения повышенного слюноотделения, повышенного потоотделения и диареи у субъектов была выше в группе ксаномелин + троспий в KAR-001 по сравнению с группами KarXT 100/20 2 р/день и KarXT 125/40 2 р/день в KAR-003.

Вышеприведенное описание дано только для ясности понимания, и из него не следует понимать ненужных ограничений, поскольку модификации в пределах объема раскрытия могут быть очевидны для специалистов в данной области техники. Во всем описании, где композиции описаны как включающие компоненты или материалы, предполагается, что композиции также могут состоять, по существу, из или состоять из любой комбинации перечисленных компонентов или материалов, если не указано иное. Аналогичным образом, если способы описаны как включающие стадии, предполагается, что способы также могут состоять, по существу, из любой комбинации перечисленных стадий или состоять из любой комбинации перечисленных стадий, если не указано иное. Изобретение, иллюстративно раскрытое в данном патенте, приемлемым образом может быть осуществлено на практике в отсутствие любого элемента или стадии, которые конкретно не раскрываются в данном патенте.

Осуществление на практике раскрытого в данном патенте способа и его отдельных стадий может выполняться вручную и/или с помощью автоматизации, обеспечиваемой электронным оборудованием. Хотя процессы были описаны со ссылкой на варианты осуществления, специалист в данной области техники легко поймет, что могут использоваться другие способы выполнения действий, связанных с этими способами. Например, порядок различных стадий может быть изменен без отклонения от объема или сущности способа, если не указано иное. Кроме того, некоторые из отдельных стадий можно объединить, опустить или разделить на дополнительные стадии.

Понятно, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть обеспечены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, относящиеся к химическим группам, представленным переменными, содержащимися в общих химических формулах, описанных в данном патенте, конкретно охватываются настоящим изобретением, как если бы каждая комбинация была отдельно подробно изложена в той степени, в которой такие комбинации охватывают стабильные соединения (т.е. соединения, которые можно выделить, охарактеризовать и протестировать на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленные в вариантах осуществления, описывающие такие переменные, а также все подкомбинации применений и медицинских показаний, описанные в данном патенте, также конкретно охватываются настоящим изобретением, как если бы каждая подкомбинация химических групп и подкомбинаций применений и медицинских показаний были отдельно и подробно изложены в данном патенте.

Все патенты, публикации и ссылки, цитируемые в данном патенте, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки. В случае противоречия между настоящим изобретением и включенными патентами, публикациями и ссылками, настоящее изобретение должно иметь преимущество.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная фармацевтическая композиция, содержащая: множество гранул ксаномелина, содержащих сердцевину, содержащую ксаномелин или его соль; и множество гранул троспия, содержащих сердцевину, содержащую соль троспия.
2. Пероральная фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая первое покрытие на множестве гранул ксаномелина.
3. Пероральная фармацевтическая композиция по п.1 или 2, дополнительно содержащая первое покрытие на множестве гранул троспия.
4. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, в которой размер гранул ксаномелина составляет от 0,425 до 1,18 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении.
5. Пероральная фармацевтическая композиция по п.4, в которой размер гранул ксаномелина составляет от 0,6 до 0,85 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении.
6. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, в которой размер гранул троспия составляет от 0,425 до 1,18 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении.
7. Пероральная фармацевтическая композиция по п.6, в которой размер гранул троспия составляет

от 0,6 до 0,85 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении.

8. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, в которой гранулы ксаномелина содержат в 2,5 раза больше ксаномелина, чем гранулы троспия содержат соли троспия.

9. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, в которой множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия имеют скорость растворения более чем 95% в течение первых 45 минут после введения лекарственной формы в водный раствор.

10. Пероральная фармацевтическая композиция по п.9, имеющая скорость растворения более чем 95% в течение первых 20 минут после введения лекарственной формы в водный раствор.

11. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-10, которая при введении пациенту в течение по меньшей мере 7 дней троспия в дозе 20 мг два раза в день обеспечивает среднюю C_{\max} троспия 7850 ± 3360 пг/мл.

12. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, которая при введении пациенту в течение по меньшей мере 7 дней троспия в дозе 20 мг два раза в день обеспечивает среднее значение AUC_{0-12} 41900 ± 15500 ч·пг/мл.

13. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-12, в которой ксаномелин представляет собой тартрат ксаномелина.

14. Пероральная фармацевтическая композиция по п.13, в которой гранулы ксаномелина содержат от 30 до 80 мас.% тартрата ксаномелина.

15. Пероральная фармацевтическая композиция по п.14, в которой гранулы ксаномелина содержат 66 мас.% тартрата ксаномелина.

16. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-15, в которой гранулы ксаномелина дополнительно содержат от 15 до 65 мас.% микрокристаллической целлюлозы.

17. Пероральная фармацевтическая композиция по п.16, в которой гранулы ксаномелина содержат от 30 до 35 мас.% микрокристаллической целлюлозы.

18. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-17, в которой гранулы ксаномелина дополнительно содержат тальк в количестве вплоть до 2 мас.%.

19. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-17, в которой гранулы ксаномелина дополнительно содержат 0,5 мас.% талька.

20. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-12, в которой гранулы ксаномелина содержат от 30 до 80 мас.% тартрата ксаномелина, и дополнительно содержат от 15 до 65 мас.% микрокристаллической целлюлозы и тальк в количестве вплоть до 2 мас.%.

21. Пероральная фармацевтическая композиция по п.20, в которой гранулы ксаномелина содержат 66 мас.% тартрата ксаномелина, 33,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы и 0,5 мас.% талька.

22. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-21, в которой соль троспия представляет собой троспия хлорид.

23. Пероральная фармацевтическая композиция по п.22, в которой гранулы троспия содержат от 8 до 35 мас.% троспия хлорида.

24. Пероральная фармацевтическая композиция по п.23, в которой гранулы троспия содержат 17,7 мас.% троспия хлорида.

25. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-24, в которой гранулы троспия дополнительно содержат от 25 до 80 мас.% микрокристаллической целлюлозы.

26. Пероральная фармацевтическая композиция по п.25, в которой гранулы троспия содержат 46,8 мас.% микрокристаллической целлюлозы.

27. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 26, в которой гранулы троспия дополнительно содержат от 15 до 70 мас.% моногидрата лактозы.

28. Пероральная фармацевтическая композиция по п.27, в которой гранулы троспия содержат 35 мас.% моногидрата лактозы.

29. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-28, в которой гранулы троспия дополнительно содержат тальк в количестве вплоть до 2 мас.%.

30. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-28, в которой гранулы троспия содержат 0,5 мас.% талька.

31. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-21, в которой гранулы троспия содержат от 8 до 35 мас.% троспия хлорида, и дополнительно содержат от 25 до 80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 15 до 70 мас.% моногидрата лактозы и тальк в количестве вплоть до 2 мас.%.

32. Пероральная фармацевтическая композиция по п.31, в которой гранулы троспия содержат 17,7 мас.% троспия хлорида, 46,8 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 35 мас.% моногидрата лактозы и 0,5 мас.% талька.

33. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-32, дополнительно содержащая капсулу, содержащую множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия.

34. Пероральная фармацевтическая композиция, содержащая:

множество гранул ксаномелина, имеющих размер от 0,425 до 1,18 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении и содержащих сердцевину, содержащую от 30 до 80 мас.% тартрата ксаномелина, и от 15 до 65 мас.% микрокристаллической целлюлозы; и

множество гранул троспия, имеющих размер от 0,425 до 1,18 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении и содержащих сердцевину, содержащую от 8 до 35 мас.% троспия хлорида, от 25 до 80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, и от 15 до 70 мас.% моногидрата лактозы;

при этом множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия имеют скорость растворения более чем 95% в течение первых 45 минут после введения лекарственной формы в водный раствор; и причем при введении пациенту в течение по меньшей мере 7 дней троспия в дозе 20 мг два раза в день обеспечивается средняя C_{\max} троспия 7850 ± 3360 пг/мл и средняя AUC_{0-12} 41900 ± 15500 ч·пг/мл.

35. Пероральная фармацевтическая композиция по п.34, дополнительно содержащая первое покрытие на множестве гранул ксаномелина, содержащее тальк в количестве вплоть до 2 мас.%.

36. Пероральная фармацевтическая композиция по п.34 или 35, дополнительно содержащая второе покрытие на множестве гранул троспия, содержащее тальк в количестве вплоть до 2 мас.%.

37. Пероральная фармацевтическая композиция по п.34, в которой размер гранул ксаномелина составляет от 0,6 до 0,85 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении.

38. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.34-37, в которой размер гранул троспия составляет от 0,6 до 0,85 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении.

39. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.34-38, в которой гранулы ксаномелина содержат в 2,5 раза больше ксаномелина, чем гранулы троспия содержат троспия хлорид.

40. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.34-39, имеющая скорость растворения ксаномелина и троспия более чем 95% в течение первых 20 минут после введения лекарственной формы в водный раствор.

41. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.34-40, в которой гранулы ксаномелина содержат 66 мас.% тартрата ксаномелина, от 30 до 35 мас.% микрокристаллической целлюлозы и 0,5 мас.% талька.

42. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.34-41, в которой гранулы троспия содержат 17,7 мас.% троспия хлорида, 46,8 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 35 мас.% моногидрата лактозы и 0,5 мас.% талька.

43. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.34-42, дополнительно содержащая капсулу, содержащую множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия.

44. Пероральная фармацевтическая композиция в форме капсулы, содержащая:

капсулу, содержащую множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия;

при этом множество гранул ксаномелина имеют размер от 0,6 до 0,85 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении и содержат сердцевину, содержащую 66 мас.% тартрата ксаномелина, и от 30 до 35 мас.% микрокристаллической целлюлозы; и

причем множество гранул троспия имеют размер от 0,6 до 0,85 мм при измерении с использованием изображения сканирующего электронного микроскопа при 30-кратном увеличении и содержат сердцевину, содержащую 17,7 мас.% троспия хлорида, 46,8 мас.% микрокристаллической целлюлозы и 35 мас.% моногидрата лактозы;

при этом множество гранул ксаномелина и множество гранул троспия имеют скорость растворения более чем 95% в течение первых 20 минут после введения лекарственной формы в водный раствор; и

причем при введении пациенту в течение по меньшей мере 7 дней троспия в дозе 20 мг два раза в день обеспечивается средняя C_{\max} троспия 7850 ± 3360 пг/мл и средняя AUC_{0-12} 41900 ± 15500 ч·пг/мл.

45. Пероральная фармацевтическая композиция по п.44, дополнительно содержащая первое покрытие на множестве гранул ксаномелина, содержащее тальк в количестве вплоть до 0,5 мас.%.

46. Пероральная фармацевтическая композиция по п.44 или 45, дополнительно содержащая второе покрытие на множестве гранул троспия, содержащее тальк в количестве вплоть до 0,5 мас.%.

47. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-46, в которой капсула имеет дозировку 25 мг свободного основания ксаномелина и 10 мг троспия хлорида.

48. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из пп.1-46, в которой капсула имеет дозировку 50 мг свободного основания ксаномелина и 20 мг троспия хлорида.

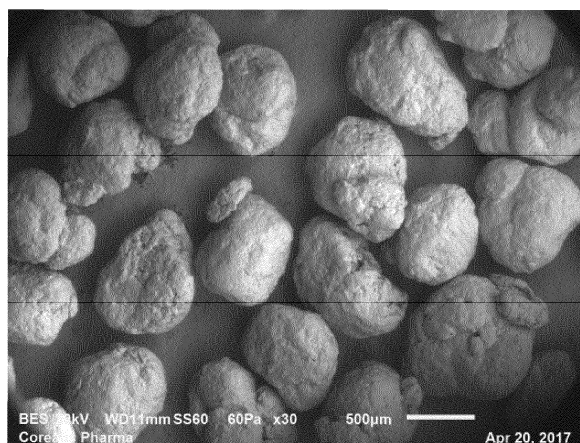
49. Пероральная фармацевтическая композиция по пп.1-46, в которой капсула имеет дозировку 50 мг свободного основания ксаномелина и 10 мг троспия хлорида.

50. Пероральная фармацевтическая композиция по пп.1-46, в которой капсула имеет дозировку 75 мг свободного основания ксаномелина и 10 мг троспия хлорида.

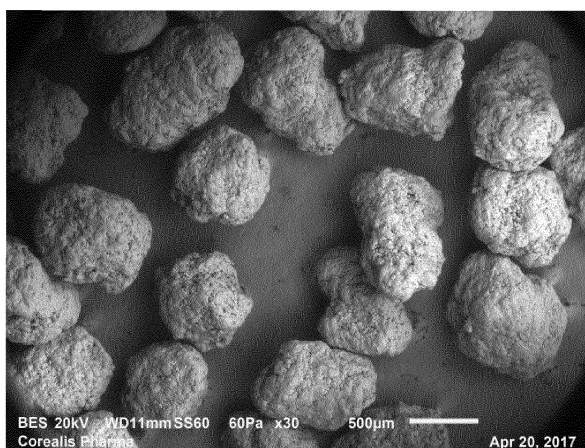
51. Пероральная фармацевтическая композиция по пп.1-46, в которой капсула имеет дозировку 75 мг свободного основания ксаномелина и 20 мг троспия хлорида.
52. Пероральная фармацевтическая композиция по пп.1-46, в которой капсула имеет дозировку 125 мг свободного основания ксаномелина и 20 мг троспия хлорида.
53. Пероральная фармацевтическая композиция по пп.1-46, в которой капсула имеет дозировку 125 мг свободного основания ксаномелина и 30 мг троспия хлорида.
54. Пероральная фармацевтическая композиция по пп.1-46, в которой капсула имеет дозировку 125 мг свободного основания ксаномелина и 40 мг троспия хлорида.
55. Пероральная фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой гранулы ксаномелина содержат менее 0,5 мас.% 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-5-гидроксил-1-метилпиридин-1-ия.
56. Способ активации мускариновых рецепторов в биологическом образце, включающий введение биологического образца в контакт с пероральной фармацевтической композицией по любому из пп.1-55.
57. Способ лечения расстройства, ослабляемого активацией мускариновых рецепторов, выбранного из шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, депрессии, двигательных расстройств, боли, наркотической зависимости, таупатии и синуклеинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, пероральной фармацевтической композиции по любому из пп.1-55.
58. Способ лечения расстройства, ослабляемого активацией мускариновых рецепторов, выбранного из шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, депрессии, двигательных расстройств, боли, наркотической зависимости, таупатии и синуклеинопатии, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий последовательное или одновременное введение пероральной фармацевтической композиции по любому из пп.1-55; и второго терапевтического агента.
59. Способ по любому из пп.56-58, в котором субъектом является человек.
60. Способ получения пероральной фармацевтической композиции по любому из пп.1-55, включающий смешивание гранул, содержащих множество гранул ксаномелина, содержащих ксаномелин или его фармацевтически приемлемую соль, с множеством гранул троспия, содержащих соль троспия.
61. Способ по п.60, в котором множество гранул, содержащих ксаномелин или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно содержит антиоксидант.
62. Способ по п.60 или 61, дополнительно включающий составление смешанных гранул в лекарственную форму "капсулы".
63. Способ по любому из пп.60-62, дополнительно включающий хранение пероральной фармацевтической композиции при температуре от 2 до 8°C перед выдачей пероральной фармацевтической композиции субъекту.

COREALIS^{pharma}			Протокол стабильности для гранул ксаномелина/троспия HCl Дата изготовления: 2016DE12, Дата инкубации: 2016DE16								
Проект	Партия (Дозировка)	Упаковка	Условия стабильности			Временные точки (месяц)					
			25°C/ 60% ОВ	30°C/ 65% ОВ	40°C/ 75% ОВ	0	1	2	3	6	ДОПОЛН.
286-02	L Ксаномелин 50мг (fb) троспия HCl 20мг	Бутылки из ПЭВП объемом 30 см ³ с герметичной крышкой из полипропилена	6 бутылок (20 капсул/бутылке)			2016DE16	2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	Прекращ.
			6 бутылок (20 капсул/бутылке)				2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	Прекращ.
					4 бутылок (20 капсул/бутылке)		2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	Прекращ.
	5 бутылок (20 капсул/бутылке)				2017JA16		2017FE16	2017MR16	2017JN16	Прекращ.	
	6 бутылок (20 капсул/бутылке)				2017JA16		2017FE16	2017MR16	2017JN16	Прекращ.	
				3 бутылок (20 капсул/бутылке)	2017JA16		2017FE16	2017MR16	2017JN16	Прекращ.	
Образец для анализа на:											
Внешний вид, количественный анализ, родственные примеси, содержание воды по методу Карла Фишера и растворение.											
По желанию клиента образец будет извлечен из камеры и проанализирован.											

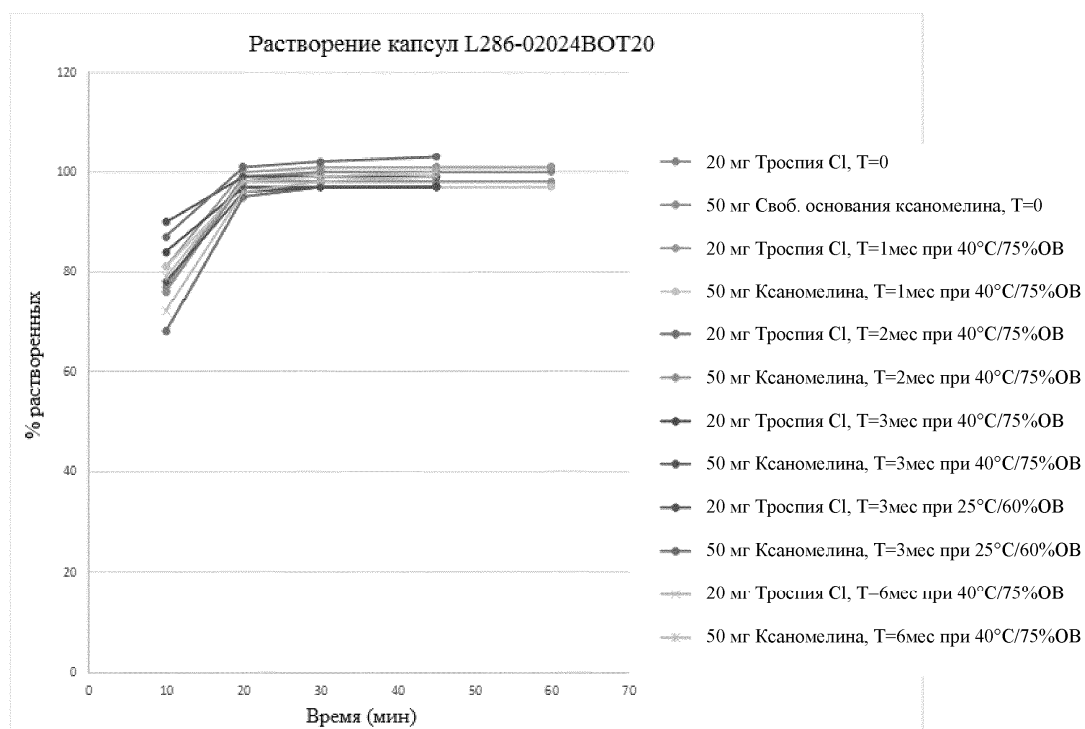
Фиг. 1



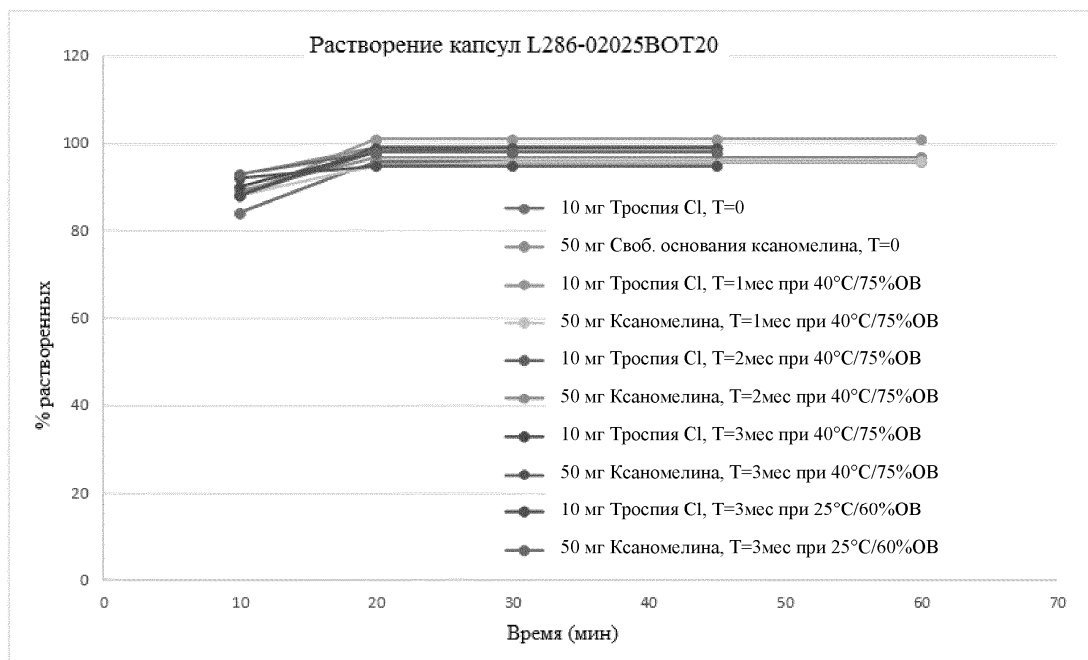
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	25°C/ 60% ОВ		
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			3 месяца	6 месяцев	9 месяцев
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Высвобождение, Пров. 0	Стабильность, Пров. 01	Стабильность, Пров. 01	Стабильность, Пров. 01
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да	Да	Да
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Без изменений по сравнению с исходными	Без изменений по сравнению с исходными	Без изменений по сравнению с исходными
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1а) (n=3)	% масс./масс.	2,4	2,8	2,5	2,1
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	104,5 ^c	99,8	102,3	102,3
	мг ксаномелина/капсула	52,3 ^c	49,9	51,2	51,2
	% заявленного содержания троспия хлорида	97,5 ^c	97,7	99,6	97,8
	мг троспия хлорида/капсула	9,8 ^c	9,8	10,0	9,8
	Метод проверки	0	01	02	03
Родственные примеси (%ЖХ) ^{A, D} (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное троспия хлориду	Не обнаружено ^c	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Соединение А, родственное троспия хлориду	Не обнаружено ^c	<0,1	Не обнаружено	Не обнаружено
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,23) ^{E, F}	0,15 ^c	0,14	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,09) ^{E, F}	-	0,18	0,16	0,24
	Суммарное содержание примесей	0,15 ^c	0,32 ⁿ	0,30	0,37
	Метод проверки	0	01	02	03

Фиг. 6

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	30°C/ 65% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			3 месяца	6 месяцев
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Высвобождение, Пров. 0	Стабильность, Пров. 01	Стабильность, Пров. 01
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да	Да
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Без изменений по сравнению с исходными	Без изменений по сравнению с исходными
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1а) (n=3)	% масс./масс.	2,4	2,5	2,7
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	104,5 °C	100,6	102,3
	мг ксаномелина/капсула	52,3 °C	50,3	51,2
	% заявленного содержания тропсия хлорида	97,5 °C	98,4	98,0
	мг тропсия хлорида/капсула	9,8 °C	9,6	9,8
	Метод проверки	0	01	02
Родственные примеси (%ЖХ) ^А (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное тропсия хлориду	Не обнаружено °C	Не обнаружено	Не обнаружено
	Соединение А, родственное тропсия хлориду	Не обнаружено °C	Не обнаружено	Не обнаружено
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,24) ^{Е, F}	0,15 °C	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,09) ^{Е, F}	-	0,16	0,19
	Суммарное содержание примесей	0,15 °C	0,30	0,33
Метод проверки		0	01	02

Фиг. 7

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	40°C/ 75% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			3 месяца	6 месяцев
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Высвобождение, Пров. 0	Стабильность, Пров. 01	Стабильность, Пров. 01
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да	Да
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Без изменений по сравнению с исходными	Без изменений по сравнению с исходными
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1а) (n=3)	% масс./масс.	2,4	2,5	2,9
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	104,5 °C	99,3	101,7
	мг ксаномелина/капсула	52,3 °C	49,6	50,9
	% заявленного содержания тропсия хлорида	97,5 °C	97,0	100,4
	мг тропсия хлорида/капсула	9,8 °C	9,7	10,0
	Метод проверки	0	01	02
Родственные примеси (%ЖХ) ^А (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное тропсия хлориду	Не обнаружено °C	Не обнаружено	Не обнаружено
	Соединение А, родственное тропсия хлориду	Не обнаружено °C	Не обнаружено	0,19
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,24) ^{Е, F}	0,15 °C	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,09) ^{Е, F}	-	0,14	0,22
	Суммарное содержание примесей	0,15 °C	0,28	0,55
Метод проверки		0	01	02

Фиг. 8

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	25°C/ 60% ОВ						
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			3 месяца		6 месяцев		9 месяцев		
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Высвобождение, Пров. 0	Стабильность, Пров. 01		Стабильность, Пров. 01		Стабильность, Пров. 01		
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да		Да		Да		
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ ^С	Диапазон ^С	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)	54	12-89	30	7-67	34	1-74	47	28-62
	20	98	90-102	85	75-97	89	62-101	98	95-102
	(Кол.=80%) 30	103	102-104	100	98-101	99	87-102	101	99-103
	45	103	103-104	102	101-103	102	96-103	101	101-102
	Тропсия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ ^С	Диапазон ^С	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)	49	11-83	27	6-60	32	0-65	43	23-63
	20	93	87-98	85	75-99	86	56-97	95	88-103
	(Кол.=80%) 30	96	94-102	97	92-103	95	81-100	98	94-104
	45	96	94-102	99	95-103	97	90-104	99	95-104
Метод проверки		0		01		01		01	
Микробиологическая чистота ^В USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) ≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д		н/д		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС) ≤1000 КОЕ/г	<500 КОЕ/г		н/д		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Отсутствует	Отсутствует		н/д		н/д		н/д	

Фиг. 9

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		30°C/ 65% ОВ			
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				3 месяца		6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Высвобождение, Пров. 0		Стабильность, Пров. 01		Стабильность, Пров. 01	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да		Да	
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	54	12-89	35	14-58	35	3-64
	20	98	90-102	85	69-96	97	89-103
	(Кол.=80%) 30	103	102-104	101	99-103	102	100-104
	45	103	103-104	102	100-104	103	101-104
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	49	11-83	30	9-54	30	2-56
	20	93	87-98	84	68-93	92	81-100
(Кол.=80%) 30	96	94-102	98	94-102	97	93-105	
45	96	94-102	99	95-102	97	93-105	
Метод проверки	0		01		01		
Микробиологическая чистота^в USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г	<500 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Отсутствует	Отсутствует		н/д		н/д	

Фиг. 10

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		40°C/ 75% ОВ			
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				3 месяца		6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Высвобождение, Пров. 0		Стабильность, Пров. 01		Стабильность, Пров. 01	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да		Да	
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	54	12-89	45	6-90	45	17-90
	20	98	90-102	89	80-99	89	71-101
	(Кол.=80%) 30	103	102-104	98	93-101	97	93-101
	45	103	103-104	100	98-101	99	97-101
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	49	11-83	42	3-85	40	17-71
	20	93	87-98	86	74-94	87	75-96
(Кол.=80%) 30	96	94-102	95	87-101	95	91-99	
45	96	94-102	97	92-103	97	93-100	
Метод проверки	0		01		01		
Микробиологическая чистота^в USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г	<500 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Отсутствует	Отсутствует		н/д		н/д	

Фиг. 11

Профиль родственных примесей АФИ ксаномелина для капсул 50/10 мг ксаномелина/троспия С1

Временная точка стабильности		Исходная	Т = 3 месяца	Т = 6 месяцев	Т = 9 месяцев
Родственные примеси (% масс./масс.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неидентифицированная примесь (RRT 0,23)	0,14	0,14	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (RRT 1,09)	<0,1	0,16	0,14	0,18
	Метод проверки	0	01	02	03

Фиг. 12

Профиль родственных примесей АФИ троспия хлорида для капсул 50/10 мг ксаномелина/троспия С1

Временная точка стабильности		Исходная	Т = 3 месяца	Т = 6 месяцев	Т = 9 месяцев
Родственные примеси (% масс./масс.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неидентифицированная примесь	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Метод проверки	0	01	02	03

Фиг. 13

Спецификация для капсул 50/10 мг ксаномелина/троспия С1

ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ	КРИТЕРИЙ СООТВЕТСТВИЯ	КРИТЕРИЙ СООТВЕТСТВИЯ
	Высвобождение, Пров. 0	Стабильность, Пров. 01
Описание (Визуально)	Непрозрачная капсула белого или почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Непрозрачная капсула белого или почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1a)	Результат в отчете	Результат в отчете
Количественный состав (%ЖХ) (Corealis-28602-AD)	Ксаномелин: 90-110% заявленного содержания (45-55 мг ксаномелина/капсула)	Ксаномелин: 90-110% заявленного содержания (45-55 мг ксаномелина/капсула)
	Троспия хлорид: 90-110% заявленного содержания (9-11 мг троспия хлорида/капсула)	Троспия хлорид: 90-110% заявленного содержания (9-11 мг троспия хлорида/капсула)
Родственные примеси (%ЖХ) ^A (Corealis-28602-AD)	Соединение В, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ	Соединение В, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ
	Соединение А, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ	Соединение А, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ
	Любая отдельная неидентифицированная примесь: не более, чем 0,2%ЖХ	Любая отдельная неидентифицированная примесь: не более, чем 0,2%ЖХ
	Суммарное содержание примесей: не более, чем 1,5%ЖХ	Суммарное содержание примесей: не более, чем 1,5%ЖХ
Растворение (Corealis-28602-B)	Ксаномелин: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества ксаномелина растворяется за 30 минут. Профиль в отчете	Ксаномелин: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества ксаномелина растворяется за 30 минут. Профиль в отчете
	Троспия хлорид: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества троспия хлорида растворяется за 30 минут. Профиль в отчете	Троспия хлорид: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества троспия хлорида растворяется за 30 минут. Профиль в отчете
Микробиологическая чистота ^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г
	Escherichia coli: Отсутствует	Escherichia coli: Отсутствует

Фиг. 14

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	25°C/ 60% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			3 месяца	6 месяцев
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да	Да
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Без изменений по сравнению с исходными	Без изменений по сравнению с исходными
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% масс./масс.	2,9	2,7	3,0
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	101,8	101,9	102,2
	мг ксаномелина/капсула	50,9	51,0	51,1
	% заявленного содержания троспия хлорида	98,3	98,2	98,3
	мг троспия хлорида/капсула	19,7	19,6	19,7
	Метод проверки	01	02	03
Родственные примеси (%ЖХ) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Соединение А, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,23) ^{C, D}	0,13	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,09) ^{C, D}	0,17	0,14	0,20
	Суммарное содержание примесей	0,30	0,28	0,34
	Метод проверки	01	02	03

Фиг. 15

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	30°C/ 65% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да	
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Без изменений по сравнению с исходными	
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% масс./масс.	2,9	3,0	
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	101,8	101,5	
	мг ксаномелина/капсула	50,9	50,8	
	% заявленного содержания троспия хлорида	98,3	96,4	
	мг троспия хлорида/капсула	19,7	19,3	
	Метод проверки	01	03	
Родственные примеси (%ЖХ) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено	
	Соединение А, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено	
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,23) ^{C, D}	0,13	0,14	
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,09) ^{C, D}	0,17	0,23	
	Суммарное содержание примесей	0,30	0,37	
Метод проверки		01	03	

Фиг. 16

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	40°C/ 75% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			3 месяца	6 месяцев
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да	Нет
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Без изменений по сравнению с исходными	Без изменений по сравнению с исходными
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% масс./масс.	2,9	2,9	3,1
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	101,8	101,8	100,9
	мг ксаномелина/капсула	50,9	50,9	50,5
	% заявленного содержания троспия хлорида	98,3	98,1	96,2
	мг троспия хлорида/капсула	19,7	19,6	19,2
	Метод проверки	01	02	03
Родственные примеси (%ЖХ) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Соединение А, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	<0,1	0,14
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,23) ^{C, D}	0,13	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,09) ^{C, D}	0,17	0,20	0,26 ^E
	Суммарное содержание примесей	0,30	0,33	0,54
Метод проверки		01	02	03

Фиг. 17

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		25°C/ 60% ОВ			
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				3 месяца		6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да		Да	
Растворение (%ЖХ) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)</i>	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	34	0-66	27	11-46	29	0-71
	20	89	64-97	94	85-101	77	66-97
	(Кол.=80%) 30	100	88-105	102	99-105	98	88-102
	45	103	99-106	103	99-105	102	99-107
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	30	0-63	26	11-43	29	0-66
	20	86	70-95	90	83-93	75	62-92
	(Кол.=80%) 30	97	91-103	96	94-99	94	87-99
	45	100	97-103	97	94-100	98	95-101
	Метод проверки	01		01		01	
	Микробиологическая чистота^B <i>USP <61>, <62></i>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д		н/д
Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г		<500 КОЕ/г		н/д		н/д	
Escherichia coli: Отсутствует		Отсутствует		н/д		н/д	

Фиг. 18

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		30°C/ 65% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да	
Растворение (%ЖХ) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)</i>	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)				
	10	34	0-66	27	6-48
	20	89	64-97	78	60-99
	(Кол.=80%) 30	100	88-105	94	85-103
	45	103	99-106	98	91-103
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)				
	10	30	0-63	29	6-49
	20	86	70-95	80	65-101
	(Кол.=80%) 30	97	91-103	95	91-103
	45	100	97-103	99	95-103
	Метод проверки	01		01	
	Микробиологическая чистота^B <i>USP <61>, <62></i>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д
Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г		<500 КОЕ/г		н/д	
Escherichia coli: Отсутствует		Отсутствует		н/д	

Фиг. 19

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		40°C/ 75% ОВ			
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				3 месяца		6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да		Нет	
Растворение (%ЖХ) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)</i>	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	34	0-66	27	3-58	32	10-56
	20	89	64-97	89	70-99	94	75-101
	(Кол.=80%) 30	100	88-105	97	87-103	99	93-102
	45	103	99-106	99	95-103	100	97-102
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	30	0-63	26	2-59	28	8-45
	20	86	70-95	88	75-96	93	79-98
	(Кол.=80%) 30	97	91-103	94	87-98	98	96-100
	45	100	97-103	96	92-98	99	98-101
	Метод проверки	01		01		01	
	Микробиологическая чистота^B <i>USP <61>, <62></i>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д		н/д
Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г		<500 КОЕ/г		н/д		н/д	
Escherichia coli: Отсутствует		Отсутствует		н/д		н/д	

Фиг. 20

Профиль родственных примесей АФИ ксаномелина для капсул 50/20 мг ксаномелина/троспия С1

Временная точка стабильности		Исходная	T = 3 месяца	T = 6 месяцев
Родственные примеси (% масс./масс.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неидентифицированная примесь (RRT 0,24)	0,14	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (RRT 1,09)	0,20	0,14	0,18
	Метод проверки	01	02	03

Фиг. 21

Профиль родственных примесей АФИ троспия хлорида для капсул 50/20 мг ксаномелина/троспия С1

Временная точка стабильности		Исходная	T = 3 месяца	T = 6 месяцев
Родственные примеси (% масс./масс.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неидентифицированная примесь	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Метод проверки	01	02	03

Фиг. 22

Спецификация для капсул 50/20 мг ксаномелина/троспия С1

ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ	КРИТЕРИЙ СООТВЕТСТВИЯ
	Стабильность, Пров. 0
Описание (Визуально)	Непрозрачная капсула белого или почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1a)	Результат в отчете
Количественный состав (%ЖХ) (Corealis-28602-AD)	Ксаномелин: 90-110% заявленного содержания (45-55 мг ксаномелина/капсула)
	Троспия хлорид: 90-110% заявленного содержания (18-22 мг троспия хлорида/капсула)
Родственные примеси (%ЖХ) ^A (Corealis-28602-AD)	Соединение В, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ
	Соединение А, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ
	Любая отдельная неидентифицированная примесь: не более, чем 0,2%ЖХ
Растворение (Corealis-28602-B)	Суммарное содержание примесей: не более, чем 1,5%ЖХ
	Ксаномелин: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества ксаномелина растворяется за 30 минут. Профиль в отчете
	Троспия хлорид: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества троспия хлорида растворяется за 30 минут. Профиль в отчете
Микробиологическая чистота ^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г
	Escherichia coli: Отсутствует

Фиг. 23

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	25°C/ 60% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			3 месяца	6 месяцев
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да	Да
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Без изменений по сравнению с исходными	Без изменений по сравнению с исходными
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1а) (n=3)	% масс./масс.	2,4	2,3	1,8
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	102,0	104,6	103,7
	мг ксаномелина/капсула	76,5	78,4	77,8
	% заявленного содержания троспия хлорида	95,9	98,7	97,9
	мг троспия хлорида/капсула	9,6	9,9	9,8
	Метод проверки	01	02	03
Родственные примеси (%ЖХ) ^А (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Соединение А, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,24) ^{С, D}	0,15	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,10) ^{С, D}	0,15	0,13	0,20
	Суммарное содержание примесей	0,30	0,27	0,34
Метод проверки		01	02	03

Фиг. 24

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	30°C/ 65% ОВ
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			6 месяцев
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Без изменений по сравнению с исходными
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1а) (n=3)	% масс./масс.	2,4	2,2
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	102,0	102,8
	мг ксаномелина/капсула	76,5	77,1
	% заявленного содержания троспия хлорида	95,9	96,0
	мг троспия хлорида/капсула	9,6	9,6
	Метод проверки	01	03
Родственные примеси (%ЖХ) ^А (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено
	Соединение А, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,24) ^{С, D}	0,15	0,14
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,10) ^{С, D}	0,15	0,24
	Суммарное содержание примесей	0,30	0,38
Метод проверки		01	03

Фиг. 25

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	40°C/ 75% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			3 месяца	6 месяцев
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да	Нет
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	Без изменений по сравнению с исходными	Без изменений по сравнению с исходными
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% масс./масс.	2,4	2,3	2,3
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	102,0	103,3 ^E	101,8
	мг ксаномелина/капсула	76,5	77,5 ^E	76,3
	% заявленного содержания троспия хлорида	95,9	98,7 ^E	94,3
	мг троспия хлорида/капсула	9,6	9,9 ^E	9,4
	Метод проверки	01	02	03
Родственные примеси (%ЖХ) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Соединение А, родственное троспия хлориду	Не обнаружено	<0,1	0,16
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,24) ^{C, D}	0,15	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,10) ^{C, D}	0,15	0,20	0,25 ^Q
	Суммарное содержание примесей	0,30	0,34	0,56
	Метод проверки	01	02	03

Фиг. 26

ХРАНЕНИЕ		Т = 0	25°C/ 60% ОВ				
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ			3 месяца	6 месяцев		6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0	Стабильность, Пров. 0			
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да	Да	Да			
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	30	11-53	34	2-73	20	2-40
	20	87	79-98	89	69-103	97	83-103
	(Кол.=80%) 30	101	99-103	100	95-107	103	97-105
	45	104	103-105	103	99-107	104	102-105
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)						
	10	26	12-47	34	2-64	16	2-24
	20	84	74-91	86	70-100	93	84-104
(Кол.=80%) 30	98	93-103	94	89-104	100	95-107	
45	102	95-105	96	91-104	101	95-108	
	Метод проверки		01		01		01
Микробиологическая чистота ^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г	<500 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Отсутствует	Отсутствует		н/д		н/д	

Фиг. 27

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		30°C/ 65% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да	
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)				
	10	30	11-53	24	0-48
	20	87	79-98	93	86-101
	(Кол.=80%) 30	101	99-103	102	101-103
	45	104	103-105	103	102-104
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)				
	10	26	12-47	23	0-44
	20	84	74-91	91	87-94
(Кол.=80%) 30	98	93-103	99	96-106	
45	102	95-105	99	96-107	
Метод проверки		01		01	
Микробиологическая чистота^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г	<500 КОЕ/г		н/д	
	Escherichia coli: Отсутствует	Отсутствует		н/д	

Фиг. 28

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		40°C/ 75% ОВ			
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				3 месяца		6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да		Нет	
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ ^F	Диапазон ^F
	Время (мин)						
	10	30	11-53	39	28-56	26	5-58
	20	87	79-98	95	81-102	85	65-103
	(Кол.=80%) 30	101	99-103	103	99-106	97	90-104
	45	104	103-105	104	103-106	100	95-104
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ ^F	Диапазон ^F
	Время (мин)						
	10	26	12-47	36	19-48	24	3-51
	20	84	74-91	91	80-99	83	64-102
(Кол.=80%) 30	98	93-103	98	94-104	94	84-103	
45	102	95-105	99	95-105	97	89-104	
Метод проверки		01		01		01	
Микробиологическая чистота^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС):≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС):≤1000 КОЕ/г	<500 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Отсутствует	Отсутствует		н/д		н/д	

Фиг. 29

Профиль родственных примесей АФИ ксаномелина для капсул 75/10 мг ксаномелина/троспия С1

Временная точка стабильности		Исходная	Т = 3 месяца	Т = 6 месяцев
Родственные примеси (% масс./масс.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неидентифицированная примесь (RRT 0,23)	0,14	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (RRT 1,09)	0,20	0,14	0,21
	Метод проверки	01	02	03

Фиг. 30

Профиль родственных примесей АФИ троспия хлорида для капсул 75/10 мг ксаномелина/троспия С1

Временная точка стабильности		Исходная	Т = 3 месяца	Т = 6 месяцев
Родственные примеси (% масс./масс.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неидентифицированная примесь	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Метод проверки	01	02	03

Фиг. 31

Спецификация для капсул 75/10 мг ксаномелина/троспия С1

ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ	КРИТЕРИЙ СООТВЕТСТВИЯ	
	Стабильность, Пров. 0	
Описание (Визуально)	Непрозрачная капсула белого или почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки	
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1a)	Результат в отчете	
Количественный состав (%ЖХ) (Corealis-28602-AD)	Ксаномелин: 90-110% заявленного содержания (68-83 мг ксаномелина/капсула)	
	Троспия хлорид: 90-110% заявленного содержания (9-11 мг троспия хлорида/капсула)	
Родственные примеси (%ЖХ) ^A (Corealis-28602-AD)	Соединение В, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ	
	Соединение А, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ	
	Любая отдельная неидентифицированная примесь: не более, чем 0,2%ЖХ	
	Суммарное содержание примесей: не более, чем 1,5%ЖХ	
Растворение (Corealis-28602-B)	Ксаномелин: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества ксаномелина растворяется за 30 минут. Профиль в отчете	
	Троспия хлорид: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества троспия хлорида растворяется за 30 минут. Профиль в отчете	
Микробиологическая чистота ^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г	
	Escherichia coli: Отсутствует	

Фиг. 32

ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ	T = 0		25°C/ 60% ОВ					
	Стабильность, Пров. 0		3 месяца		6 месяцев			
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа	Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0			
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)	Да		Да		Да			
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин		%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)							
	10		27	7-69	41	7-94	26	10-48
	20		86	74-99	98	94-105	95	89-101
	(Кол.=80%) 30		98	86-104	103	101-105	105	105-107
	45		101	91-105	103	102-105	106	105-108
	Троспия хлорид		%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)							
	10		26	7-65	35	5-82	22	9-39
	20		84	75-93	92	86-97	91	87-93
	(Кол.=80%) 30		96	89-101	96	92-100	100	97-103
	45		99	93-102	96	93-100	101	97-104
	Метод проверки		01		01		01	
	Микробиологическая чистота ^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г		<50 КОЕ/г		н/д		н/д
Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г		<500 КОЕ/г		н/д		н/д		
Escherichia coli: Отсутствует		Отсутствует		н/д		н/д		

Фиг. 33

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		30°C/ 65% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				6 месяцев	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да	
Растворение (%ЖХ) <i>(Corealis-28602-B-01)</i> <i>(n=6)</i> <i>(900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)</i>	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)				
	10	27	7-69	16	5-46
	20	86	74-99	85	76-89
	(Кол.=80%) 30	98	86-104	99	96-101
	45	101	91-105	103	99-105
	Троspия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон
	Время (мин)				
	10	26	7-65	12	5-34
	20	84	75-93	81	77-85
	(Кол.=80%) 30	96	89-101	94	92-96
	45	99	93-102	97	95-100
Метод проверки			01	01	
Микробиологическая чистота^B <i>USP <61>, <62></i>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г	<50 КОЕ/г		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г	<500 КОЕ/г		н/д	
	<i>Escherichia coli</i> : Отсутствует	Отсутствует		н/д	

Фиг. 34

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		40°C/ 75% ОВ	
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				3 месяца	
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0	
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Нет	
Описание (Визуально)		Непрозрачная капсула почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки		Без изменений по сравнению с исходными	
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)		% масс./масс. 2,9		3,1 2,8	
Количественный состав (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленного содержания ксаномелина	102,1		102,8 102,9	
	мг ксаномелина/капсула	76,5		77,1 77,2	
	% заявленного содержания тропсия хлорида	94,6		101,3 95,4	
	мг тропсия хлорида/капсула	18,9		20,3 19,1	
	Метод проверки	01		02 03	
Родственные примеси (%ЖХ)^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Соединение В, родственное тропсия хлориду	Не обнаружено		Не обнаружено	
	Соединение А, родственное тропсия хлориду	Не обнаружено		<0,1 0,14	
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 0,24) ^{C,D}	0,15		0,14 0,14	
	Неидентифицированная примесь (ксаномелин RRT 1,10) ^{C,D}	0,18		0,21 0,27 ^F	
	Суммарное содержание примесей	0,32		0,35 0,55	
Метод проверки		01		02 03	

Фиг. 35

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		25°C/ 60% ОВ				
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				3 месяца		6 месяцев		
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0		
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да		Да		
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	
	Время (мин)							
	10	27	7-69	41	7-94	26	10-48	
	20	86	74-99	98	94-105	95	89-101	
	(Кол.=80%) 30	98	86-104	103	101-105	105	105-107	
	45	101	91-105	103	102-105	106	105-108	
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	
	Время (мин)							
	10	26	7-65	35	5-82	22	9-39	
	20	84	75-93	92	86-97	91	87-93	
(Кол.=80%) 30	96	89-101	96	92-100	100	97-103		
45	99	93-102	96	93-100	101	97-104		
Метод проверки		01		01		01		
Микробиологическая чистота^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г		<50 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г		<500 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Отсутствует		Отсутствует		н/д		н/д	

Фиг. 36

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		30°C/ 65% ОВ		
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				6 месяцев		
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0		
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да		
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	
	Время (мин)					
	10	27	7-69	16	5-46	
	20	86	74-99	85	76-89	
	(Кол.=80%) 30	98	86-104	99	96-101	
	45	101	91-105	103	99-105	
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ	Диапазон	
	Время (мин)					
	10	26	7-65	12	5-34	
	20	84	75-93	81	77-85	
(Кол.=80%) 30	96	89-101	94	92-96		
45	99	93-102	97	95-100		
Метод проверки		01		01		
Микробиологическая чистота^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г		<50 КОЕ/г		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г		<500 КОЕ/г		н/д	
	Escherichia coli: Отсутствует		Отсутствует		н/д	

Фиг. 37

ХРАНЕНИЕ		Т = 0		40°C/ 75% ОВ				
ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ				3 месяца		6 месяцев		
СПЕЦИФИКАЦИЯ, использованная во время анализа		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0		Стабильность, Пров. 0		
Соответствует критериям приемки (Да/Нет)		Да		Да		Нет		
Растворение (%ЖХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, лопастная мешалка при 50 об/мин)	Ксаномелин	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ ^E	Диапазон ^E	%ЖХ	Диапазон	
	Время (мин)							
	10	27	7-69	43	22-64	24	11-47	
	20	86	74-99	91	71-100	93	78-100	
	(Кол.=80%) 30	98	86-104	99	83-103	100	92-103	
	45	101	91-105	100	84-103	102	98-104	
	Троспия хлорид	%ЖХ	Диапазон	%ЖХ ^E	Диапазон ^E	%ЖХ	Диапазон	
	Время (мин)							
	10	26	7-65	39	18-67	24	9-45	
	20	84	75-93	89	73-100	90	84-96	
(Кол.=80%) 30	96	89-101	96	90-105	97	92-100		
45	99	93-102	97	93-106	99	94-103		
Метод проверки		01		01		01		
Микробиологическая чистота^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г		<50 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г		<500 КОЕ/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Отсутствует		Отсутствует		н/д		н/д	

Фиг. 38

Профиль родственных примесей АФИ ксаномелина для капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия С1

Временная точка стабильности		Исходная	T = 3 месяца	T = 6 месяцев
Родственные примеси (% масс./масс.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неидентифицированная примесь (RRT 0,23)	0,14	0,14	0,14
	Неидентифицированная примесь (RRT 1,09)	0,20	0,14	0,21
	Метод проверки	01	02	03

Фиг. 39

Профиль родственных примесей АФИ троспия хлорида для капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия С1

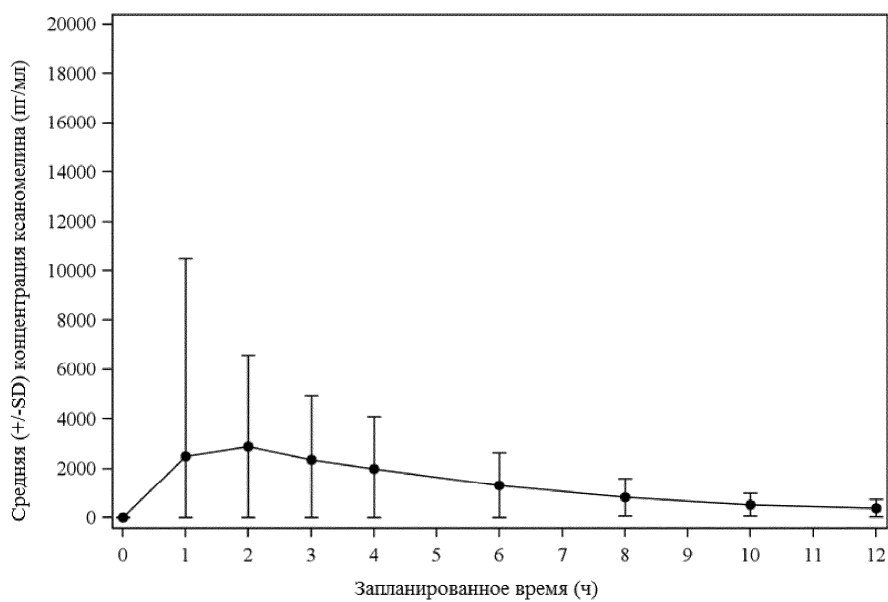
Временная точка стабильности		Исходная	T = 3 месяца	T = 6 месяцев
Родственные примеси (% масс./масс.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неидентифицированная примесь	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
	Метод проверки	01	02	03

Фиг. 40

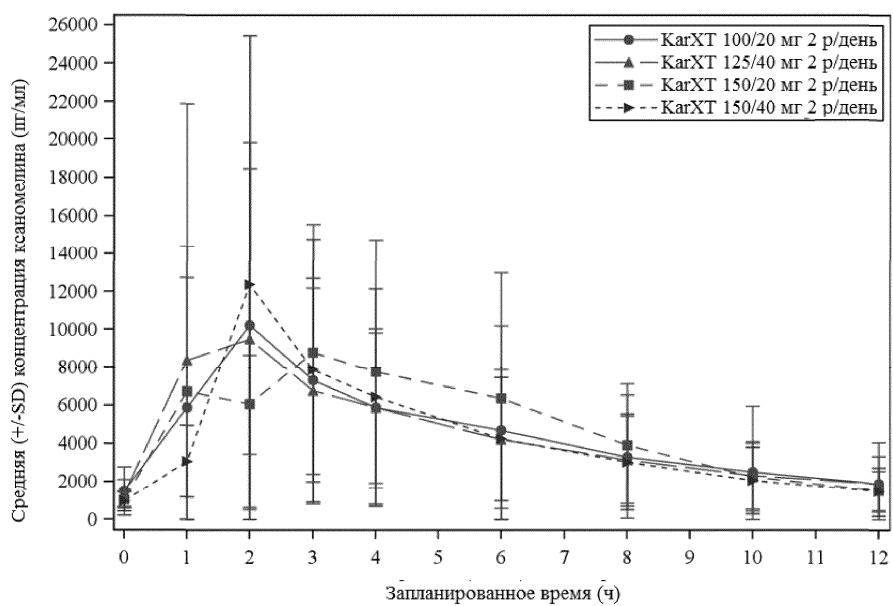
Спецификация для капсул 75/20 мг ксаномелина/троспия С1

ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЯ	КРИТЕРИЙ СООТВЕТСТВИЯ
	Стабильность, Пров. 0
Описание (Визуально)	Непрозрачная капсула белого или почти белого цвета с твердой оболочкой без маркировки
Содержание влаги по методу КФ (USP <921>, Метод 1a)	Результат в отчете
Количественный состав (%ЖХ) (Corealis-28602-AD)	Ханомелин: 90-110% заявленного содержания (68-83 мг ксаномелина/капсула)
	Троспия хлорид: 90-110% заявленного содержания (18-22 мг троспия хлорида/капсула)
Родственные примеси (%ЖХ) ^A (Corealis-28602-AD)	Соединение В, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ
	Соединение А, родственное троспия хлориду: не более, чем 0,2%ЖХ
	Любая отдельная неидентифицированная примесь: не более, чем 0,2%ЖХ
	Суммарное содержание примесей: не более, чем 1,5%ЖХ
Растворение (Corealis-28602-B)	Ксаномелин: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества ксаномелина растворяется за 30 минут. Профиль в отчете
	Троспия хлорид: не менее, чем 80% (кол.) заявленного количества троспия хлорида растворяется за 30 минут. Профиль в отчете
Микробиологическая чистота ^B USP <61>, <62>	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС): ≤100 КОЕ/г
	Общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС): ≤1000 КОЕ/г
	Escherichia coli: Отсутствует

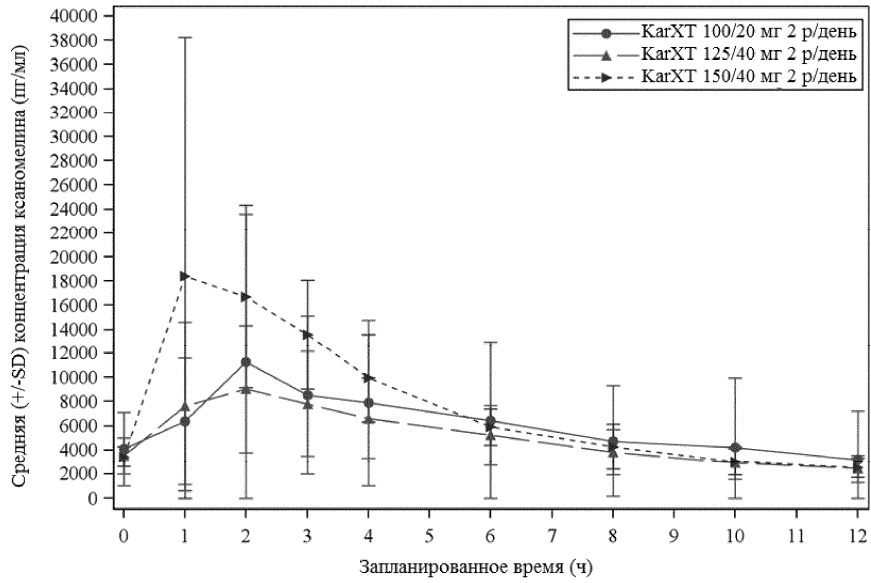
Фиг. 41



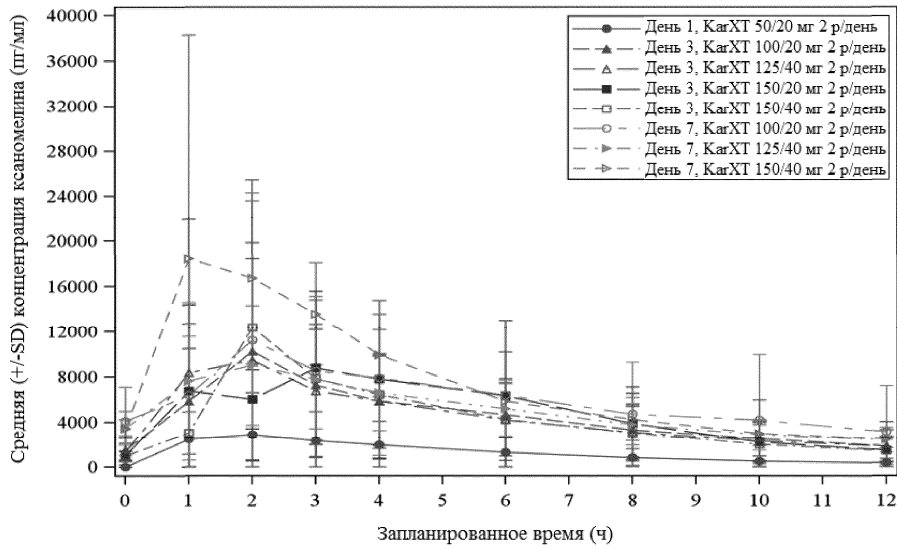
Фиг. 42



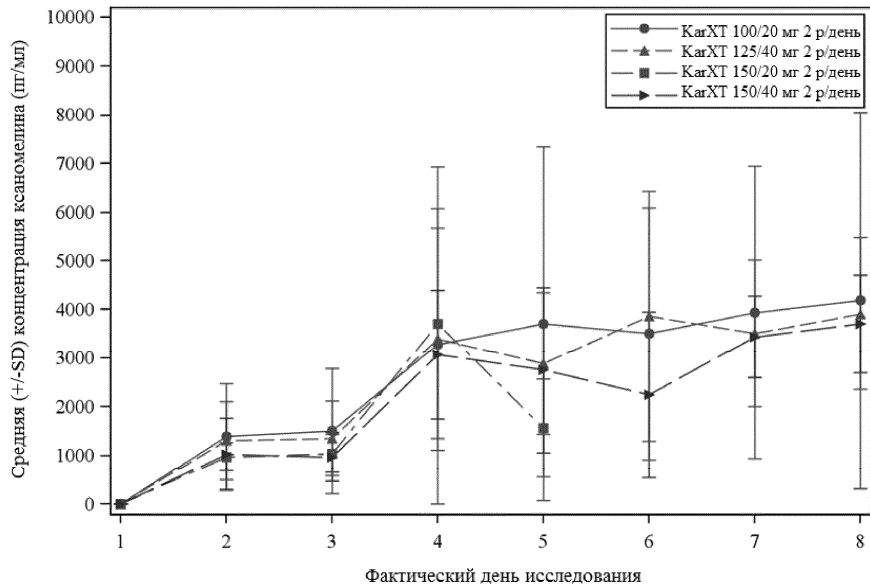
Фиг. 43



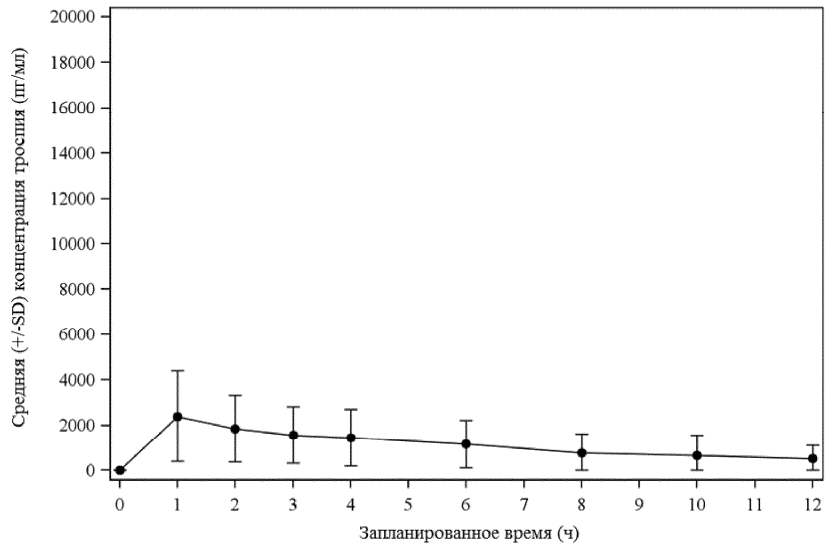
Фиг. 44



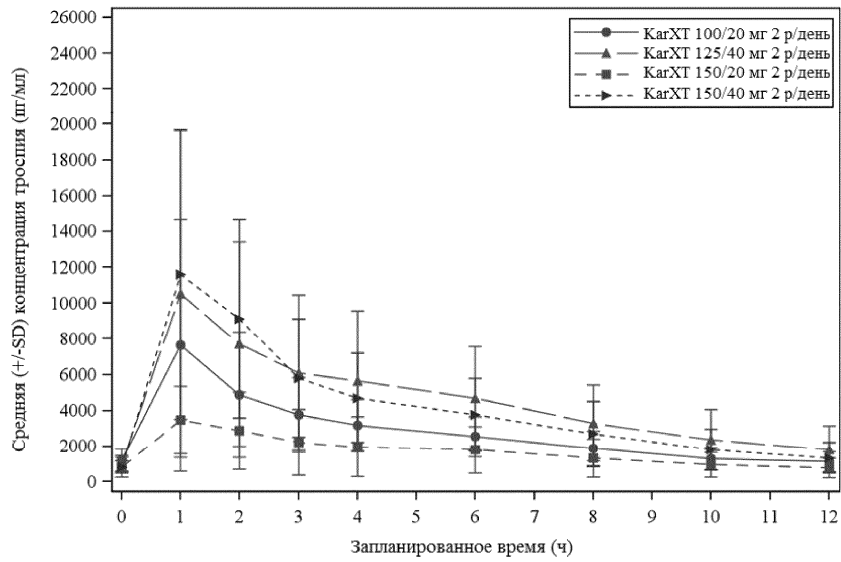
Фиг. 45



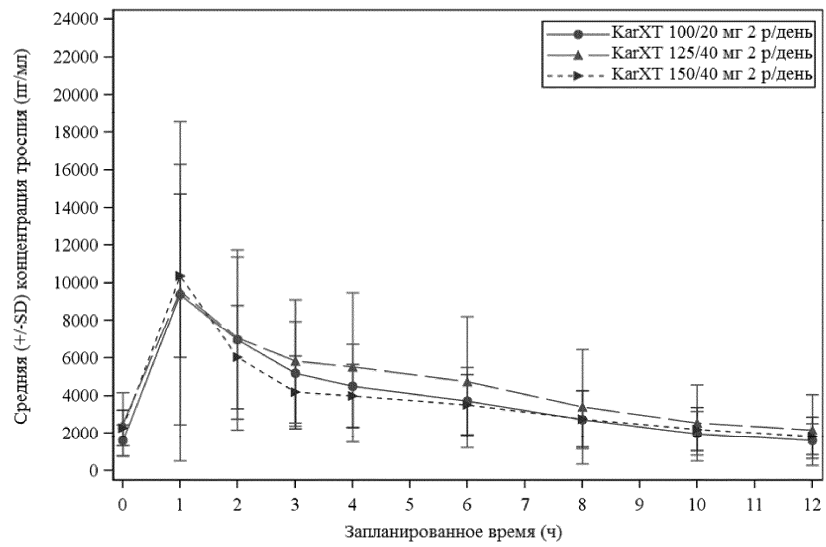
Фиг. 46



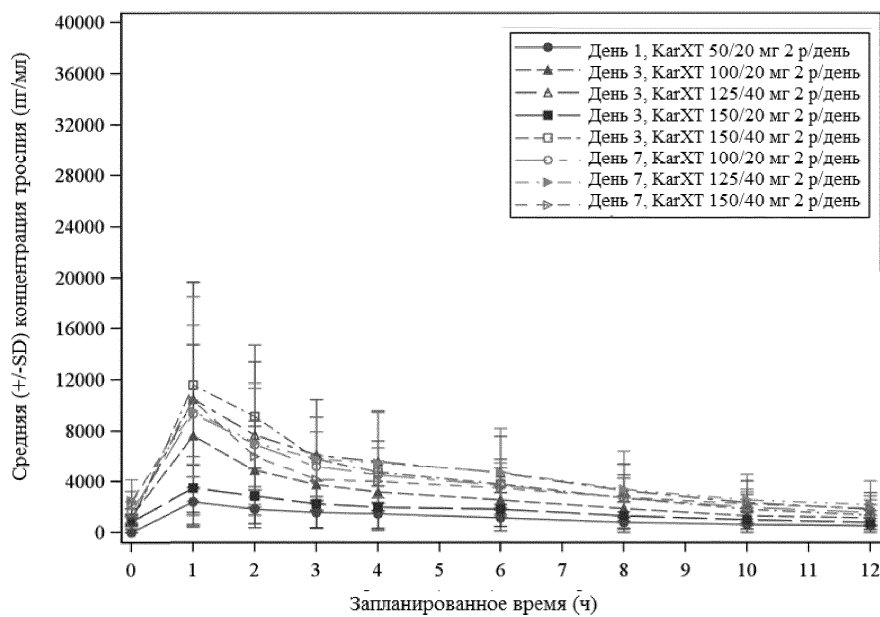
Фиг. 47



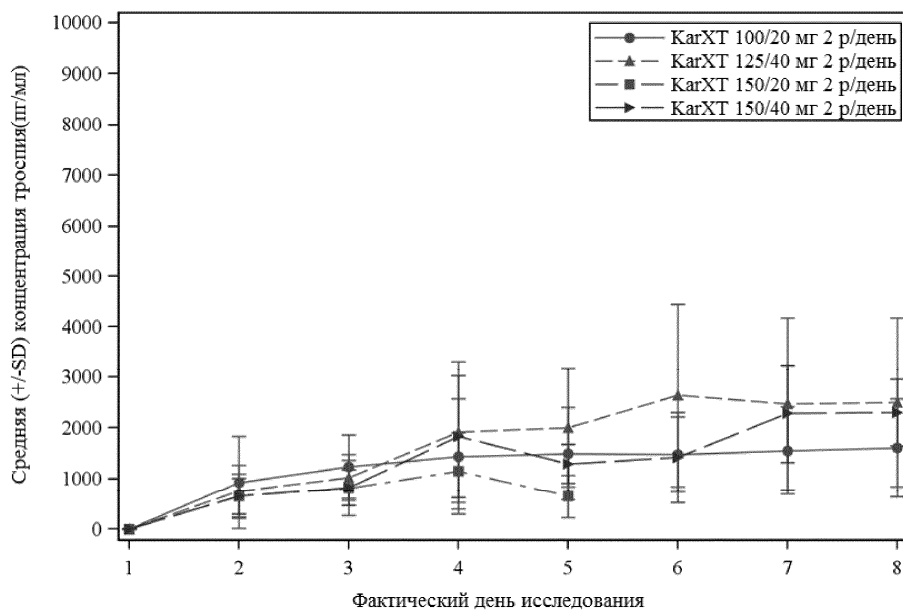
Фиг. 48



Фиг. 49



Фиг. 50



Фиг. 51



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2