

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490756 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.10

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.16

(54) ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ, СОСТОЯЩИЕ ИЗ МНОЖЕСТВА ЧАСТИЦ,
ВКЛЮЧАЮЩИЕ ДЕУТЕТРАБЕНАЗИН

(31) 63/245,299

(72) Изобретатель:

(32) 2021.09.17

Джоши Маянк, Пандита Сандип,
Пател Дивянг, Паттанаек Соумен,
Шах Параг (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/076547

(87) WO 2023/044418 2023.03.23

(74) Представитель:

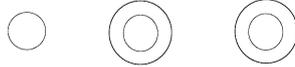
(71) Заявитель:

АУСПЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

Фелицына С.Б. (RU)

(57) В настоящей заявке предлагаются дозированные формы, состоящие из множества частиц, с модифицированным высвобождением, содержащие деутетрабеназин, для применения при лечении, например, гиперкинетических двигательных расстройств. Дозированные формы легко вводятся субъекту один или два раза в день и обеспечивают безопасный и эффективный фармакокинетический профиль.

Множество ядер/гранул для немедленного высвобождения,
содержащих первое количество микронизированного деутетрабеназина
и первый фармацевтически приемлемый эксципиент



гранулы/пеллета/
таблетка,
содержащие АФИ
гранулы/пеллета/таблетка,
содержащие АФИ,
дополнительно покрытый
АФИ
Инертная частица,
покрытая АФИ

Множество гранул для пролонгированного высвобождения,
первое pH-независимое покрытие



Множество гранул для пролонгированного высвобождения,
первое pH-зависимое покрытие (pH 5,5-7,0)



202490756

A1

A1

202490756

ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ, СОСТОЯЩИЕ ИЗ МНОЖЕСТВА ЧАСТИЦ,
ВКЛЮЧАЮЩИЕ ДЕЙТЕТРАБЕНАЗИН

Перекрестная ссылка на связанные заявки

Это заявка претендует на приоритет, установленный по предварительной заявке США № 63/256299, поданной 17 сентября 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ путем отсылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к дозированным формам, состоящим из множества частиц, способам производства и способам применения дозированных форм, состоящих из множества частиц, для лечения гиперкинетических двигательных расстройств, возникающих в результате состояний, включающих болезнь Гентингтона, позднюю дискинезию, дискинезию, индуцированную леводопой, и дискинезию при церебральном параличе.

Предшествующий уровень техники

Деутетрабеназин ((RR,SS)-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-ди(метокси-D3)-3-(2-метилпропил)-2H-бензо[а]хинолизин-2-он) представляет собой везикулярный переносчик моноаминов 2-го типа (VMAT2). Биологически активные метаболиты, образующиеся из деутетрабеназина (альфа-дигидродеутетрабеназин [α -deuHTBZ] и бета-дигидродеутетрабеназин [β -deuHTBZ]), вместе идентифицированные как «deuHTBZ», являются мощными ингибиторами связывания VMAT2. Деутетрабеназин демонстрирует увеличенный период полувыведения своих активных метаболитов по сравнению с тетрабеназином (например, в пат. США 8524733).

Деутетрабеназин (deu-TBZ) одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США под торговой маркой AUSTEDO® для лечения хореи (непроизвольных мышечных движений), связанной с болезнью Гентингтона (БГ), и для лечения поздней дискинезии (ПД) у взрослых. Дозированные формы AUSTEDO® вводятся перорально два раза в день (дрд) при общей суточной дозе деутетрабеназина 12 мг или выше.

На всасывание перорально вводимых лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте влияют несколько факторов, включая растворимость лекарственного средства при различных значениях pH и скорость высвобождения лекарственного средства из дозированной формы. Скорость высвобождения лекарственного средства для пероральных дозированных форм обычно измеряют как скорость растворения *in vitro*, т.е. количество лекарственного средства, высвобождаемого из дозированной формы в

единицу времени, например, в системе, одобренной Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Такие системы включают, например, приборы для испытания растворения I, II и III Фармакопеи США (USP).

Терапевтическим окном лекарственного средства является период, когда концентрация лекарственного средства в плазме находится в пределах терапевтически эффективного диапазона концентраций лекарственного средства в плазме. Однако, поскольку концентрация лекарственного средства в плазме со временем снижается, необходимо вводить несколько доз дозированной формы через соответствующие интервалы, чтобы гарантировать, что концентрация лекарственного средства в плазме остается в пределах терапевтического окна или снова повышается до него. В то же время, однако, необходимо избегать или минимизировать концентрации лекарственного средства в плазме, которые приводят к нежелательным побочным эффектам.

Несколько дозированных форм, содержащих деутетрабеназин, раскрыты в пат. США №9296739. Дозированная форма, которая может доставлять деутетрабеназин контролируемым образом в течение длительного периода времени, позволит использовать более выгодный режим дозирования, например, такой, который обеспечит введение один раз в день («qd») и упростит пероральное введение, сохраняя при этом текущие лечебные эффекты, которые в настоящее время достигаются с помощью AUSTEDO®. Существует потребность в таких альтернативных дозированных формах.

Сущность изобретения

В настоящей заявке раскрыты дозированные формы, состоящие из множества частиц, для пролонгированного и контролируемого высвобождения для перорального введения деутетрабеназина один раз в день субъекту, нуждающемуся в этом. Также раскрыты дозированные формы, состоящие из множества частиц, для пролонгированного и контролируемого высвобождения для перорального введения деутетрабеназина два раза в день субъекту, нуждающемуся в этом. Дозированные формы, которые могут быть упакованы, например, в капсулы или фармацевтические саше, подходят для целевой популяции.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1А представлена иллюстрация множества гранул по настоящему изобретению. На ней показаны три варианта ядра гранул для пролонгированного высвобождения или гранул для немедленного высвобождения. На фигуре слева представлены гранулы, пеллета или таблетка, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, средняя фигура представляет гранулы, пеллету или таблетку, содержащие

первое количество микронизированного деутетрабеназина и дополнительно необязательно покрытые дополнительной микронизированной дисперсией деутетрабеназина, а правая фигура представляет инертные частицы, покрытые первым количеством дисперсии микронизированного деутетрабеназина.

На фиг. 1В показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1С показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фиг. выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1D показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фиг. выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Е показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения

на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фиг. выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1F показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фиг. выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Ga показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Gb показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фиг. выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения

могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1На показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фиг. выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Нв показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1И показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фиг. выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Ja показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения

на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Ьб показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фиг. выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Ка показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Кб показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения

могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1L показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН >7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1M показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН >7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Na показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН >7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Nb показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения

на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 10а показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 10b показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 1Р показаны возможные гранулы для пролонгированного высвобождения на основе ядра/гранул для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А. На фигуре выполненный черным слой представляет собой рН-независимый полимер, обозначенный множеством точек слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН 5,5–рН 7), полосатый слой представляет собой рН-зависимый полимер (чувствительный к рН>7). Дозированные формы для перорального применения

могут содержать одно множество из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения, представленных на этой фигуре, или подборку из таких множеств, необязательно включающих одно из множеств для немедленного высвобождения, представленных на фиг. 1А, или подборку из них.

На фиг. 2 представлена структурная схема, иллюстрирующая общий процесс производства инертной частицы, покрытой микронизированной дейтерированной дисперсией. Частица может служить в качестве гранулы для немедленного высвобождения или в качестве ядра для гранулы для пролонгированного высвобождения.

Подробное описание примерных воплощений

Настоящий объект изобретения может быть более понятен при обращении к следующему подробному описанию, которое составляет часть данного изобретения. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в данной заявке, и что терминология, используемая в данной заявке, предназначена для описания конкретных воплощений только в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

Если в данной заявке не указано иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, должны иметь значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области техники.

Следующие термины и сокращения, используемые выше и во всем описании, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

Формы единственного числа (прим.: с «a», «an» и «the» в переводе текста на английском языке) могут относиться к предметам во множественном числе, если специально не указано иное.

Термин «около», используемый в данной заявке, предназначен для обозначения числовых значений, для модификации которых он используется, как переменного в пределах +10%.

Когда выражен диапазон значений, другое воплощение включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогично, когда значения выражаются как приближения, с использованием ранее упомянутого «около», подразумевается, что конкретное значение образует другой воплощение. Все диапазоны являются инклюзивными и комбинируемыми.

В настоящей заявке термины «соединение», «лекарственное средство», «фармакологически активный агент», «активный агент» или «медикамент» используются в данной заявке взаимозаменяемо для обозначения соединения или соединений или

композиции вещества, которое при введении субъекту (человеку или животному) вызывает желаемый фармакологический и/или физиологический эффект посредством местного и/или системного действия. Активный агент, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой деутетрабеназин. «Деутетрабеназин» или «deu-TBZ» представляет собой селективно замещенную дейтерием, стабильную, нерадиоактивную изотопную форму тетрабеназина, в которой шесть атомов водорода в двух О-связанных метильных группах заменены атомами дейтерия (т.е. группы –OCD₃, а не группы –OCH₃).

Используемый в данной заявке термин «дозированная форма» относится к форме, обладающей свойствами множества частиц, в которой каждое множество гранул проявляет разные свойства.

Термин «гранула», используемый в настоящей заявке, относится к отдельной единице фармацевтического состава, содержащей по меньшей мере первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых воплощениях «гранулы для немедленного высвобождения» относятся к составу для немедленного высвобождения, содержащему ядро, которое может быть сформировано из гранул, пеллет или таблеток, содержащих первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых воплощениях гранулы для немедленного высвобождения содержат ядро, например гранулы, пеллету или таблетку, дополнительно по меньшей мере частично покрытые первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом. В других воплощениях гранулы для немедленного высвобождения содержат инертную частицу, такую как микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) или частица сахара, по меньшей мере частично покрытые первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом. В предпочтительных воплощениях гранулы для пролонгированного высвобождения, описанные в настоящей заявке, содержат ядро для немедленного высвобождения или частицу для немедленного высвобождения (т.е. содержащие микронизированный деутетрабеназин гранулы, пеллету, таблетку или покрытую инертную частицу), которые дополнительно покрыты первым и, необязательно, вторым рН-независимым полимером и/или рН-зависимым полимером.

Термины «первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент» и «первое количество микронизированного деутетрабеназина», используемые в данной заявке, относятся к дисперсии микронизированного деутетрабеназина в фармацевтически приемлемом эксципиенте, покрывающей ядро и/или инертную частицу.

Термины «первое покрытие» или «первое покрытие для пролонгированного высвобождения» или «первое покрытие для контролируемого высвобождения» или «первое рН-независимое полимерное покрытие» и «первое рН-зависимое полимерное покрытие», используемые в данной заявке, относятся к слою полимерного покрытия, выбранному из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным покрытием, покрывающего первое количество микронизированного деутетрабеназина и первого фармацевтически приемлемого эксципиента.

Термины «второе количество микронизированного деутетрабеназина и второй фармацевтически приемлемый эксципиент» и «второе количество микронизированного деутетрабеназина», используемые в данной заявке, относятся к дисперсии микронизированного деутетрабеназина в фармацевтически приемлемом эксципиенте, покрывающей первое покрытие.

Термины «второе покрытие», «второе покрытие для пролонгированного высвобождения», «второе покрытие для контролируемого высвобождения», «второе рН-независимое полимерное покрытие» и «второе рН-зависимое полимерное покрытие», используемые в данной заявке взаимозаменяемо, относятся к слою полимерного покрытия, выбранному из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным покрытием, покрывающего второе количество микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента.

Термины «первый фармацевтически приемлемый эксципиент» и «первый эксципиент», используемые в данной заявке, относятся к фармацевтически приемлемому эксципиенту, выбранному для использования в дисперсии первого количества микронизированного деутетрабеназина, покрывающего ядро и/или инертную частицу гранул для пролонгированного высвобождения.

Термины «второй фармацевтически приемлемый эксципиент» или «второй эксципиент», используемые в данной заявке взаимозаменяемо, относятся к фармацевтически приемлемому эксципиенту, выбранному для использования в дисперсии второго количества микронизированного деутетрабеназина, покрывающего первое покрытие.

Термины «фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения» и «эксципиент для немедленного высвобождения», используемые в

данной заявке, относятся к фармацевтически приемлемому эксципиенту, выбранному для использования в дисперсии первого количества микронизированного деутетрабеназина, покрывающего ядро и/или инертную частицу гранул для немедленного высвобождения.

Термин «немедленное высвобождение» (НВ), используемый в данной заявке, относится к фармацевтическому составу, т.е. грануле, которая высвобождает активный агент, т.е. деутетрабеназин, в течение около одного часа после введения. Такое высвобождение обычно происходит в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например в желудке.

Термин «пролонгированное высвобождение», используемый в данной заявке, относится к фармацевтическому составу, т.е. грануле, которая высвобождает активный агент, т.е. деутетрабеназин, в течение длительного периода времени, обычно 1 - 12 или 1 - 24 часов после введения. Такое высвобождение обычно происходит в желудочно-кишечном тракте, например, в верхних отделах кишечника, и/или нижних отделах кишечника, и/или ободочной кишке.

«Контролируемое высвобождение» относится к дозированной форме, способной высвободить активный агент в течение длительного периода времени, например, вплоть до около 12 часов, 15 часов, 18 часов, 21 часа или вплоть до около 24 часов. Активным агентом предпочтительно является деутетрабеназин, как описано в данной заявке. Часть активного агента высвобождается в желудке (немедленное высвобождение), а часть — в тонком кишечнике и/или нижнем отделе кишечника/ободочной кишке (пролонгированное высвобождение). В некоторых воплощениях дозированная форма высвобождает около 50 масс.% активного агента в дозированной форме в течение 7 часов, измеренного с помощью аппарата USPIII, pH 7,2. В некоторых воплощениях около 30% деутетрабеназина высвобождается в течение 2 часов, и около 65% высвобождается в течение 6 часов и не менее, чем (НМЧ) около 80% деутетрабеназина высвобождается в течение 10 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2. В некоторых воплощениях около 25% деутетрабеназина высвобождается в течение 2 часов, и около 45% высвобождается в течение 6 часов, и НМЧ около 75% деутетрабеназина высвобождается в течение 10 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2. В некоторых воплощениях около 15% деутетрабеназина высвобождается в течение 2 часов, около 35% высвобождается в течение 6 часов, и НМЧ около 55% деутетрабеназина высвобождается в течение 10 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2. В некоторых воплощениях около 50% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 4 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH

7.2. В некоторых воплощениях НМЧ около 80% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 8 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2.

Дозированные формы, раскрытые в настоящей заявке, могут быть в форме капсул или гранул, упакованных иным образом. «Капсула» представляет собой дозированную форму, заключающую в себе совокупность гранул, как описано в данной заявке. Капсула может быть изготовлена из желатина (животного или растительного) или другого фармацевтически приемлемого материала.

Желудочно-кишечный тракт или «ЖК-тракт», который простирается от полости рта через пищевод к желудку и через тонкий кишечник и толстый кишечник к анусу, имеет различный уровень pH в зависимости от участка и пищевого статуса. Желудок обычно является первым отделом желудочно-кишечного тракта, в котором происходит распад и растворение лекарственных средств. pH желудка в норме составляет 1-3. Кишечник является основным местом всасывания питательных веществ и лекарственных средств. Тонкий кишечник состоит из трех отдельных отделов: двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки. Поступление твердых дозированных форм в тонкий кишечник сопровождается резким повышением pH вследствие дуоденальной секреции бикарбоната. Более того, в литературе предполагается последующее повышение значения pH от около pH 5,5-6,8 в двенадцатиперстной кишке до pH 6,8-8 в терминальном отделе подвздошной кишки. Значения pH в толстом кишечнике (включая ободочную кишку) немного более кислые по сравнению со значениями pH в подвздошной кишке, возможно, из-за процессов ферментации микробиоты ободочной кишки (Koziolk, et al, J Pharma Sci; 104(9) 2855-63).

Используемые в данной заявке термины «способ лечения» или «терапия» (а также различные их формы) включают превентивное (например, профилактическое), лечебное или паллиативное лечение. Используемый в данной заявке термин «лечение» включает облегчение или уменьшение по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Это состояние, заболевание или расстройство может относиться к гиперкинетическому двигательному расстройству, такому как, без ограничения указанным, хорея, связанная с болезнью Гентингтона, поздняя дискинезия, синдром Туретта, дистония, дискинезия при церебральном параличе (ДЦП) и дискинезия, индуцированная леводопой (ДИЛ) при болезни Паркинсона.

Термин «введение» означает предоставление пациенту фармацевтической композиции или дозированной формы (используемой в данной заявке взаимозаменяемо)

по настоящему изобретению.

Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются в данной заявке взаимозаменяемо и относятся к человеку, которого лечат, в том числе, в профилактических целях, с использованием дозированной формы согласно настоящему изобретению.

«Фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или эксципиентам, которые, в пределах здравого медицинского суждения, подходят для контакта с тканями человека без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемных осложнений соразмерно разумному соотношению польза/риск.

«Микрочастицы» относятся к частицам, например частицам деутетрабеназина, с размером частиц (т.е. диаметром) менее 1 мм. В одном из воплощений средний диаметр (D_{50}) микрочастиц составляет от около 0,05 до около 100 мкм. В другом воплощении D_{50} микрочастиц составляет от около 0,05 до около 50 мкм. В другом воплощении D_{50} микрочастиц составляет от около 1 мкм до около 30 мкм, или от около 1 мкм до около 25 мкм, или от около 5 мкм до около 30 мкм, или от около 1 мкм до около 20 мкм, или около 5 мкм до около 25 мкм или от около 10 мкм до около 20 мкм. В одном воплощении микрочастицы деутетрабеназина имеют распределение частиц по размерам от около 1 мкм до около 30 мкм в диаметре. В другом воплощении микрочастицы деутетрабеназина имеют D_{90} 15 мкм (т.е. 90% частиц имеют диаметр менее или равный 15 мкм). В другом воплощении микрочастицы деутетрабеназина имеют D_{50} 10 мкм (т.е. 50% частиц имеют диаметр более 10 мкм и 50% частиц имеют диаметр менее или равный 10 мкм). В еще одном воплощении микрочастицы деутетрабеназина имеют D_{10} 3 мкм (т.е. 10% частиц имеют диаметр менее 3 мкм).

Термины D_{90} , D_{50} или D_{10} хорошо известны специалистам. Распределение микрочастиц по размерам (т.е. диаметры) может быть определено специалистом в данной области техники с использованием обычных способов, например, динамического или статического светорассеяния водной дисперсии композиции микрочастиц. Значения D_{90} и D_{10} , как и значение D_{50} , можно рассчитать на основе распределения микрочастиц по размерам. Например, D_{90} , равный 15 мкм, означает, что 90% (по объему) частиц имеют размер меньше или равный 15 мкм. D_{50} , равный 10 мкм, означает, что 50% (по объему) частиц имеют размер меньше или равный 10 мкм. D_{10} , равный 3 мкм, означает, что 10% (по объему) частиц имеют размер меньше или равный 3 мкм. Эти термины могут быть объединены для определения распределения частиц по размерам (РЧР).

Распределение частиц по размерам определяют лазерной дифрактометрией. Более

конкретно, распределение частиц по размерам определяли с использованием Mastersizer 3000 от Malvern Instruments. Определение размера частиц может проводиться как влажное или сухое измерение в зависимости от образца.

Хотя дозированные формы с постоянным высвобождением доказали свою эффективность для многих различных лекарственных терапий, существуют клинические ситуации, когда они не являются полностью удовлетворительными. Было замечено, что у некоторых пациентов терапевтическая эффективность лекарственного средства снижается ниже терапевтически эффективного порога до окончания желаемого периода терапии, несмотря на поддержание практически постоянного высвобождения лекарственного средства, которое, как ожидается, будет обеспечивать постоянную эффективность.

Дозированные формы по настоящему изобретению обеспечивают улучшенный контроль высвобождения по сравнению с ранее описанными дозированными формами. Например, было обнаружено, что лучший профиль контроля высвобождения достигается, когда в лекарственной форме используется смесь ацетатов целлюлозы, по сравнению с лекарственными формами, не содержащими смесь ацетатов целлюлозы, например, по сравнению с дозированными формами, включающими этилцеллюлозу. Дозированные формы по изобретению также лучше проявляют себя в экспериментах по «сбросу дозы», вызванному алкоголем. «Сброс дозы» происходит, когда относительно большое количество лекарственного средства в форме с контролируемым или пролонгированным высвобождением быстро высвобождается, что приводит к попаданию в системный кровоток потенциально токсичного количества лекарственного средства. Дозированные формы по настоящему изобретению приводят к меньшему сбросу дозы по сравнению с ранее описанными дозированными формами, тем самым снижая риск связанных с этими нежелательными явлениями. В некоторых воплощениях предлагаются дозированные формы, устойчивые к сбросу дозы, вызванному алкоголем.

В настоящей заявке предлагаются пероральные дозированные формы с контролируемым высвобождением для введения деутетрабеназина один раз в день, содержащие множество гранул для пролонгированного высвобождения; при этом гранулы для пролонгированного высвобождения содержат ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, и дополнительно содержащее первое покрытие, выбранное из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным покрытием. Необязательно, гранулы для пролонгированного высвобождения дополнительно содержат пленочное покрытие, содержащее смесь гидрофильных и

гидрофобных полимеров.

Также в настоящей заявке предлагаются пероральные дозированные формы с контролируемым высвобождением для введения деутетрабеназина два раза в день, содержащие множество гранул для пролонгированного высвобождения; при этом гранулы для пролонгированного высвобождения содержат ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, и дополнительно содержащее первое покрытие, выбранное из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, покрытое рН-зависимым полимерным покрытием. Необязательно, гранулы для пролонгированного высвобождения дополнительно содержат пленочное покрытие, содержащее смесь гидрофильных и гидрофобных полимеров.

Ядро гранул для пролонгированного высвобождения может иметь одну из нескольких форм, например, а) гранул для немедленного высвобождения, пеллет для немедленного высвобождения или таблеток для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или б) инертной частицы, покрытой оболочкой с первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых воплощениях ядро гранул для пролонгированного высвобождения содержит гранулы для немедленного высвобождения, пеллеты для немедленного высвобождения или таблетки для немедленного высвобождения. В некоторых воплощениях ядро гранул для пролонгированного высвобождения содержит инертную частицу с покрытием.

В некоторых воплощениях гранулы для пролонгированного высвобождения дополнительно содержат покрытие из второго количества деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента поверх первого покрытия. В некоторых воплощениях гранулы для пролонгированного высвобождения, покрытые вторым количеством деутетрабеназина и вторым фармацевтически приемлемым эксципиентом, дополнительно содержат второе покрытие, выбранное из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным покрытием.

В некоторых воплощениях дозированные формы по настоящему изобретению включают одно множество или подборку из любых множеств гранул для пролонгированного высвобождения.

В других воплощениях дозированная форма включает множество гранул для пролонгированного высвобождения и множество гранул для немедленного

высвобождения; при этом множество гранул для немедленного высвобождения включает а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллеты для немедленного высвобождения или таблетки для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых воплощениях дозированной формы ядро самих частиц для пролонгированного высвобождения служит как множество гранул для немедленного высвобождения. Следовательно, в некоторых воплощениях первое количество микронизированного деутетрабеназина и/или первого фармацевтически приемлемого эксципиента, независимо или в комбинации со вторым количеством микронизированного деутетрабеназина и/или вторым фармацевтически приемлемым эксципиентом, являются одинаковыми в ядре гранул для пролонгированного высвобождения или кумулятивно в гранулах для пролонгированного высвобождения и в гранулах для немедленного высвобождения. Однако первое количество микронизированного деутетрабеназина и/или первого фармацевтически приемлемого эксципиента, независимо или в сочетании со вторым количеством микронизированного деутетрабеназина и/или вторым фармацевтически приемлемым эксципиентом, может отличаться в ядре гранул для пролонгированного высвобождения или кумулятивно в гранулах для пролонгированного высвобождения и в гранулах для немедленного высвобождения.

Для ясности выбор количества первого и необязательно второго микронизированного деутетрабеназина, а также количество и выбор первого и необязательно второго эксципиентов для каждой из дисперсий в частицах для пролонгированного высвобождения и частицах для немедленного высвобождения осуществляют независимо. В предпочтительных воплощениях деутетрабеназин представлен в виде микрочастиц деутетрабеназина. В различных воплощениях микронизированный деутетрабеназин в первом количестве микронизированного деутетрабеназина или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина или количество микронизированного деутетрабеназина в гранулах для немедленного высвобождения присутствует в концентрации 5 масс.% - 80 масс.% или 10 масс.% - 80 масс.%, или 10 масс.% - 70 масс.%, 20 масс.% - 60 масс.%, 5 масс.% - 30 масс.%, или 50 масс.% - 80 масс.% от массы ядра гранул для пролонгированного высвобождения или гранул для немедленного высвобождения, соответственно.

Микронизированный деутетрабеназин присутствует в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и в необязательном втором количестве

микронизированного деутетрабеназина и/или в необязательных гранулах для немедленного высвобождения вместе с первым и необязательно вторым и/или фармацевтически приемлемым эксципиентом для немедленного высвобождения. В этих воплощениях ядро (т.е. первый и/или второй) фармацевтически приемлемый эксципиент и фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения каждый независимо содержит по меньшей мере одно из антиоксиданта, связующего вещества, наполнителя, поверхностно-активного вещества, противовспенивающего агента или любой их комбинации. В некоторых воплощениях первый, второй и/или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения, каждый независимо, содержит антиоксидант, связующее, наполнитель, поверхностно-активное вещество и/или противовспенивающий агент.

В некоторых воплощениях первый, второй и/или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит антиоксидант, который может представлять собой нерастворимый в воде антиоксидант. Водонерастворимый антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксианизол (БГА), пропилгаллат, 6-этокси-1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин (этоксихин), нордигидрогвайаретиновую кислоту (НДГА), метабисульфит натрия (МБС), токоферол или их комбинации. В некоторых воплощениях водонерастворимый антиоксидант содержит бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксианизол (БГА) или их комбинацию. Водонерастворимый антиоксидант может присутствовать в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте или в гранулах для немедленного высвобождения, независимо, в концентрации 0,1 масс.% – 1,0 масс.% от массы ядра или гранулах для пролонгированного высвобождения или гранулах для немедленного высвобождения, соответственно.

В некоторых воплощениях первый, второй и/или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит связующее. Связующее может быть выбрано из группы, состоящей из водорастворимого связующего, водонерастворимого связующего и их комбинаций. В некоторых воплощениях связующее включает водорастворимое связующее, которое включает гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полимер полиакриловой кислоты, простой полиэфир, углеводный полимер (природный или синтетический) или их комбинации. В некоторых воплощениях связующее содержит

водонерастворимый полимер, который включает кросповидон, коповидон, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, крахмал, натрий-гликолят крахмала, коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния, этилцеллюлозу, полимер молочной кислоты, сополимер молочной кислоты и глутаминовой кислоты, поливинилацетат или их комбинации. В некоторых воплощениях связующее содержит полиэфир, включая полиэтиленгликоль (ПЭГ). Связующее может присутствовать в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте, или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте, или в гранулах для немедленного высвобождения, независимо, в концентрации 0,5 масс.%, 10,0 масс.% от массы ядра, или гранулах для пролонгированного высвобождения, или гранулах для немедленного высвобождения, соответственно.

В некоторых воплощениях первый, второй и/или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит наполнитель. Наполнителем может быть сахарид, дисахарид, полисахарид, полиспирт, микрокристаллическая целлюлоза, натуральные и синтетические камеди, прежелатинизированный крахмал, поливинилпирролидон, производные целлюлозы, двухосновный фосфат кальция, каолин, неорганические соли, карбонат кальция, бикарбонат натрия, карбонат натрия, и их комбинации. В некоторых воплощениях наполнитель содержит микрокристаллическую целлюлозу, сахарид, полиспирт или их комбинацию. В некоторых воплощениях сахарид представляет собой лактозу. В некоторых воплощениях полиспиртом является маннитол. Наполнитель может присутствовать в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте или в гранулах для немедленного высвобождения, независимо, в концентрации 5,0–50,0 масс.% от массы ядра гранулы для пролонгированного высвобождения, или гранулы для немедленного высвобождения, соответственно.

В некоторых воплощениях первый, второй и/или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество может включать лаурилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, лауретсульфат натрия, докузат натрия, полисорбат, твин, полиоксиэтилен-15-гидроксистеарат, производные полиоксиэтиленкасторового масла, полиоксиэтиленстеараты, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, простые алкиловые эфиры полиоксиэтилена, простой эфир полиоксиэтиленнонилфенола или их

комбинации. В некоторых воплощениях поверхностно-активное вещество включает лаурилсульфат натрия. Поверхностно-активное вещество может присутствовать в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте или в гранулах для немедленного высвобождения, независимо, в концентрации 2,0–12,0 масс.% от массы ядра гранулы для пролонгированного высвобождения, или гранулы для немедленного высвобождения, соответственно.

В некоторых воплощениях первый, второй и/или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит противовспенивающий агент. Противовспенивающий агент может включать нерастворимые масла, полидиметилсилоксаны и другие силиконы, некоторые спирты, стеараты, гликоли и их комбинации, предпочтительно симетикон, диметикон, тилактазу или масло перечной мяты. Противовспенивающий агент может присутствовать в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте или в гранулах для немедленного высвобождения, независимо, в концентрации 0,3 масс.% – 3,0 масс.% от массы ядра гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения, соответственно.

Ядро гранул для пролонгированного высвобождения, содержащее первое количество деутетрабеназина и первое количество эксципиента, может быть покрыто первым слоем, выбранным из рН-независимого полимерного покрытия и/или рН-зависимого полимера. В некоторых воплощениях гранулы для пролонгированного высвобождения могут дополнительно содержать второе количество деутетрабеназина и второй фармацевтически приемлемый эксципиент, а также второе покрытие, выбранное из рН-независимого полимера и/или рН-зависимого полимера. В некоторых воплощениях первый и, необязательно, второй слой гранул для пролонгированного высвобождения независимо включают рН-независимое полимерное покрытие. рН-независимое полимерное покрытие может представлять собой ацетат целлюлозы, смесь ацетатов целлюлозы, этилцеллюлозу или смесь этилцеллюлозы и полиэтиленгликоля. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит этилцеллюлозу. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит ацетат целлюлозы. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит смесь ацетата целлюлозы NF 398-10 и ацетата целлюлозы 320S. В некоторых

воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит смесь ацетата целлюлозы и полиэтиленгликоля. Первый и, необязательно, второй слой гранул для пролонгированного высвобождения независимо друг от друга могут дополнительно включать рН-зависимое полимерное покрытие, покрывающее рН-независимое полимерное покрытие.

В некоторых воплощениях первый и, необязательно, второй слой гранул для пролонгированного высвобождения независимо включают рН-зависимое полимерное покрытие, покрывающее ядро, или второе количество микронизированного деутетрабеназина и второй фармацевтически приемлемый эксципиент, соответственно. В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие составлено таким образом, чтобы оно растворялось при рН около 5,0-7,0, например, в верхних отделах тонкого кишечника человека. рН-зависимое полимерное покрытие может представлять собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСП), альгинаты, карбоксиметилцеллюлозу или их комбинацию. В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие составлено таким образом, чтобы растворяться при рН выше 7,0, например, в толстом кишечнике или ободочной кишке человека. В этом случае рН-зависимое полимерное покрытие может включать ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, рН-чувствительный сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, полиэфир, шеллак или их комбинации. В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата.

Для ясности, количество и/или выбор рН-независимого или рН-зависимого полимерного покрытия не зависят как для первого, так и для второго слоя.

рН-независимый полимер в первом и необязательно втором слое, независимо, или рН-зависимый полимер в первом и необязательно втором слое, независимо, могут дополнительно включать фармацевтически приемлемый пластификатор. Пластификатор может включать триэтилцитрат (ТЕС), триацетин, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, глицерин, полиэтиленгликоль, монометилловый эфир полиэтиленгликоля, пропиленгликоль, раствор сорбитсорбитана, касторовое масло, диацетилированные моноглицериды, дибутилсебацинаты, диэтилфталат или их комбинации. В некоторых воплощениях пластификатор содержит триэтилцитрат. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие или рН-зависимое полимерное покрытие присутствует на гранулах для пролонгированного высвобождения в

концентрации 15,0–50,0 масс.% от массы гранул для пролонгированного высвобождения. рН-независимое полимерное покрытие или рН-зависимое полимерное покрытие может присутствовать на гранулах для пролонгированного высвобождения в концентрации 20,0–40,0 масс.% от массы гранул для пролонгированного высвобождения. Для ясности, количество и/или выбор пластификатора независимы для каждого первого и, необязательно, второго покрытия частиц для пролонгированного высвобождения.

В некоторых воплощениях дозированная форма, описанная в настоящей заявке, содержит в общей сложности 6-72 мг микронизированного деутетрабеназина. В некоторых воплощениях дозированная форма содержит в общей сложности 6 мг, или 12 мг, или 18 мг, или 24 мг, или 30 мг, или 36 мг, или 42 мг, или 48 мг микронизированного деутетрабеназина.

Дозированная форма, описанная в настоящей заявке, может состоять по существу из множества гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих рН-независимое полимерное покрытие, или множества гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих рН-независимое полимерное покрытие, дополнительно покрытое рН-зависимым полимерным покрытием. Дозированная форма может представлять собой капсулу, саше и т.п.

В некоторых воплощениях дозированная форма состоит по существу из множества гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих:

а) ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, водорастворимое связующее, противопенивающий агент, наполнитель и поверхностно-активное вещество;

б) первое рН-независимое полимерное покрытие, покрывающее ядро, и необязательно дополнительно содержащее

с) оболочку капсулы или фармацевтическую упаковку-саше.

В некоторых воплощениях ядро содержит антиоксидант, содержащий бутилированный гидроксанизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, содержащее гидроксипропилцеллюлозу, противопенивающий агент, содержащий симетикон, наполнитель, содержащий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия или их смеси, и поверхностно-активное вещество, содержащее лаурилсульфат натрия.

Ядро может быть в форме гранул для немедленного высвобождения, пеллет для немедленного высвобождения или таблеток для немедленного высвобождения, или

инертной частицы, покрытой первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых воплощениях первое рН-независимое полимерное покрытие содержит этилцеллюлозу. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит этилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и триэтилцитрат и необязательно дополнительно содержит повидон. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит смесь ацетата целлюлозы NF 398-10 и ацетата целлюлозы 320S. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит ацетат целлюлозы и необязательно полиэтиленгликоль.

В различных воплощениях дозированная форма содержит множество гранул для пролонгированного высвобождения и дополнительно содержит множество гранул для немедленного высвобождения. Гранулы для немедленного высвобождения содержат одно из: а) гранул для немедленного высвобождения, пеллет для немедленного высвобождения или таблеток для немедленного высвобождения, содержащих первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых воплощениях гранулы для немедленного высвобождения включают (b).

В некоторых воплощениях дозированная форма содержит множество гранул для немедленного высвобождения и множество гранул для пролонгированного высвобождения, причем гранулы для пролонгированного высвобождения содержат

а) ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, содержащий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, содержащее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент, содержащий симетикон, наполнитель, содержащий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия или их смеси, и поверхностно-активное вещество, включающее лаурилсульфат натрия;

б) первое рН-зависимое полимерное покрытие, чувствительное к рН 5,5–рН 7, покрывающее ядро.

Первое рН-зависимое полимерное покрытие может включать сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦФ), альгинаты, карбоксиметилцеллюлозу или их комбинацию. Не желая быть

связанными соответствием конкретной теории, авторы полагают, что рН-зависимое полимерное покрытие, содержащее сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата и триэтилцитрат, является чувствительным при рН от около 5,5 до около 7, таким образом направленно воздействуя на тонкий кишечник.

В некоторых воплощениях дозированная форма содержит множество гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих

а) ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, содержащий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, содержащее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент, содержащий симетикон, наполнитель, содержащий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия или их смеси, и поверхностно-активное вещество, включающее лаурилсульфат натрия;

б) первое рН-зависимое полимерное покрытие, чувствительное к рН от около 7 до около 8, покрывающее ядро.

Первое рН-зависимое полимерное покрытие, чувствительное к $\text{pH} > 7,0$, может представлять собой фталат ацетата целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, рН-чувствительный сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата, полиэфир, шеллак или их комбинации. Не желая быть связанными соответствием конкретной теории, авторы полагают, что первое рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата и триэтилцитрат и чувствительно к рН от около 7 до около 8, тем самым растворяясь в толстом кишечнике/ободочной кишке.

Ядро вышеупомянутых гранул для пролонгированного высвобождения содержит а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых воплощениях ядро содержит (b).

В некоторых воплощениях дозированные формы, раскрытые в настоящей заявке, включают множество гранул для немедленного высвобождения и множество гранул для пролонгированного высвобождения, причем гранулы для пролонгированного высвобождения имеют рН-зависимое покрытие, которое растворяется при рН 5,5-7.

В некоторых воплощениях дозированные формы, раскрытые в настоящей заявке, включают множество гранул для немедленного высвобождения и множество гранул для пролонгированного высвобождения, причем гранулы для пролонгированного высвобождения имеют рН-зависимое покрытие, которое растворяется при $\text{pH} > 7$.

В некоторых воплощениях дозированные формы, раскрытые в настоящей заявке, включают множество гранул для немедленного высвобождения и два множества гранул для пролонгированного высвобождения, одно множество гранул для пролонгированного высвобождения, имеющих рН-зависимое покрытие, которое растворяется при $\text{pH} 5,5-7,0$, и второе множество гранул для пролонгированного высвобождения, имеющих рН-зависимое покрытие, которое растворяется при $\text{pH} > 7$.

Дозированные формы, описанные в настоящей заявке, могут быть в форме капсулы, содержащей оболочку капсулы и по меньшей мере одно множество гранул для пролонгированного высвобождения, необязательно дополнительно включающую множество гранул для немедленного высвобождения. Альтернативно, раскрытые в данной заявке дозированные формы могут быть в форме саше, содержащего упаковку-саше и по меньшей мере одно множество гранул для пролонгированного высвобождения, необязательно дополнительно содержащего множество гранул для немедленного высвобождения.

В некоторых воплощениях около 50% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 7 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, $\text{pH} 7,2$. В некоторых воплощениях около 30% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 2 часов, и около 65% высвобождается в течение 6 часов, и не менее, чем (НМЧ) около 80% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 10 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, $\text{pH} 7,2$. В некоторых воплощениях около 25% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 2 часов, и около 45% высвобождается в течение 6 часов, а НМЧ около 75% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 10 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, $\text{pH} 7,2$. В некоторых воплощениях около 15% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 2 часов, около 35% высвобождается в течение 6 часов, а НМЧ около 55% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 10 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, $\text{pH} 7,2$.

В некоторых воплощениях около 50% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 4 часов, как измерено с помощью прибора для испытания

растворения USPIII, pH 7,2. В некоторых воплощениях не менее, чем (НМЧ) около 80% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 8 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2.

Кроме того, в настоящей заявке предлагаются способы, полезные при лечении расстройств, опосредованных VMAT2. В некоторых воплощениях способ лечения расстройства, опосредованного VMAT2, включает пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозированной формы с контролируемым высвобождением, как раскрыто в настоящей заявке. В настоящей заявке также представлены способы, полезные для лечения расстройств, опосредованных VMAT2. В некоторых воплощениях способ лечения расстройства, опосредованного VMAT2, включает пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозированной формы для пролонгированного высвобождения, как раскрыто в настоящей заявке. Расстройство, опосредованное VMAT2, может представлять собой гиперкинетическое двигательное расстройство. Гиперкинетическое двигательное расстройство может представлять собой хроническое заболевание, например болезнь Гентингтона, позднюю дискинезию и дискинезию при церебральном параличе.

Кроме того, в настоящей заявке предлагается способ получения гранул для немедленного высвобождения или ядра гранул для пролонгированного высвобождения, включающий стадии:

а) обеспечения дисперсии первого количества микронизированного деутетрабеназина с первым фармацевтически приемлемым эксципиентом, причем первый фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, содержащее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент, содержащий симетикон, наполнитель, содержащий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия или их смесь;

б) формирования гранул для немедленного высвобождения, пеллет для немедленного высвобождения или таблеток для немедленного высвобождения из дисперсии а), или покрытие инертной частицы дисперсией а);

тем самым создавая гранулы для немедленного высвобождения или ядро гранул для пролонгированного высвобождения.

Кроме того, предлагается способ получения гранул для пролонгированного высвобождения, включающий стадии:

а) обеспечения микронизированной дисперсии деутетрабеназина, содержащей первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически

приемлемый эксципиент, причем фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, содержащее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент включающий симетикон, наполнитель, содержащий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия или их смеси;

b) обеспечения ядра, причем ядро содержит гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащую дисперсию а), или инертной частицы, покрытой дисперсией а);

с) покрытия ядра (b) первым рН-независимым полимерным покрытием, первым рН-зависимым полимерным покрытием или первым рН-независимым полимерным покрытием и рН-зависимым полимерным покрытием;

с получением тем самым гранул для пролонгированного высвобождения.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает:

d) покрытие гранул для пролонгированного высвобождения второй микронизированной дисперсией деутетрабеназина, содержащей второе количество микронизированного деутетрабеназина и второй фармацевтически приемлемый эксципиент, причем второй фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, содержащее гидроксипропил целлюлоза, противовспенивающий агент, содержащий симетикон, наполнитель, содержащий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия или их смеси;

с получением тем самым гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих второе количество микронизированного деутетрабеназина для немедленного высвобождения и второй фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает:

e) покрытие гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих второй микронизированный деутетрабеназин для немедленного высвобождения и второй фармацевтически приемлемый эксципиент, вторым покрытием, выбранным из рН-независимого полимера, рН-зависимого полимера и рН-независимого полимера и рН-зависимого полимерного покрытия;

с получением тем самым гранул для пролонгированного высвобождения, содержащим второе покрытие для пролонгированного высвобождения.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает после любой из стадий

с-е нанесение пленочного покрытия, причем пленочное покрытие содержит смесь гидрофильных и гидрофобных полимеров.

Неожиданно было обнаружено, что могут быть получены пероральные дозированные формы, содержащие деутетрабеназин, которые демонстрируют желаемую скорость высвобождения и, следовательно, желаемый фармакокинетический (ФК) профиль в течение длительного времени. В некоторых воплощениях раскрытые в настоящей заявке дозированные формы, состоящие из множества частиц, при пероральном введении субъекту один раз в день (рд) обеспечивают фармакокинетический профиль, который примерно равен, например, биоэквивалентен, профилю дозированных форм AUSTEDO®, вводимых два раза в день (дрд). В других воплощениях раскрытые в настоящей заявке дозированные формы, состоящие из множества частиц, при пероральном введении субъекту два раза в день (дрд) обеспечивают фармакокинетический профиль, который примерно равен, например, биоэквивалентен, профилю дозированных форм AUSTEDO®, вводимых два раза в день (дрд).

В настоящей заявке предлагается пероральная дозированная форма для пролонгированного высвобождения для введения деутетрабеназина один раз в день, включающая множество гранул для пролонгированного высвобождения, где гранулы для пролонгированного высвобождения содержат ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, и дополнительно содержащее первое покрытие, выбранное из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным покрытием. Также в настоящей заявке предлагается пероральная дозированная форма для пролонгированного высвобождения для введения деутетрабеназина два раза в день, включающая множество гранул для пролонгированного высвобождения, где гранулы для пролонгированного высвобождения содержат ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, и дополнительно содержащее первое покрытие, выбранное из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным покрытием. В некоторых воплощениях ядро содержит гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, которые содержат первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент. Микронизированный деутетрабеназин и фармацевтически

приемлемый эксципиент могут представлять собой дисперсию деутетрабеназина. В некоторых воплощениях ядро содержит инертную частицу, например, частицу микрокристаллической целлюлозы. Такие частицы хорошо известны разработчикам рецептур, сведущим в данной области. В таких воплощениях ядро содержит инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина, и дисперсию первого фармацевтически приемлемого эксципиента.

В некоторых воплощениях дозированная форма дополнительно включает множество гранул для немедленного высвобождения, при этом множество гранул для немедленного высвобождения включает а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых воплощениях часть гранул, пеллеты или таблетки для немедленного высвобождения или инертная частица гранул для немедленного высвобождения служит ядром гранул для пролонгированного высвобождения.

В настоящее время установлено, что дозированная форма действует так, как описано, когда средний размер частиц деутетрабеназина составляет от 0,05 до 100 микрон (мкм), или от 0,05 до 50 микрон, или от 1 до 30 микрон, или от 1 до 25 микрон, или 5 от мкм до 30 мкм, или от 1 мкм до 20 мкм, или от 5 мкм до 25 мкм, или от 10 мкм до 20 мкм. Желаемый средний размер частиц может быть получен, например, путем измельчения лекарственного вещества до микрометровых размеров. В некоторых воплощениях деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{90} не более 15 мкм. D_{90} предпочтительно составляет не более 14 мкм, не более 13 мкм, не более 12 мкм, не более 11 мкм или не более 10 мкм. В некоторых воплощениях деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{10} не более 3 мкм.

В некоторых воплощениях микронизированный деутетрабеназин присутствует в первом количестве микронизированного деутетрабеназина или втором количестве микронизированного деутетрабеназина или в грануле для немедленного высвобождения в диапазоне около 5 масс.% - 80 масс.%, или 10 масс.% - 80 масс.%, или 10-70 масс.%, 20%-60 масс.%, 5%-30 масс.% или 50%-80 масс.% от общей массы дозированной формы. Деутетрабеназин может присутствовать в первом количестве микронизированного деутетрабеназина или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина или в грануле для немедленного высвобождения в количестве около (масс.%) 5,0, 6,0, 7,0, 8,0,

9,0, 10,0, 1,01, 12,0, 13,0, 14,0, 15,0, 16,0, 17,0, 18,0, 19,0, 20,0, 21,0, 22,0, 23,0, 24,0, 25,0, 26,0, 27,0, 28,0, 29,0, 30,0, 31,0, 32,0, 33,0, 34,0, 35,0, 36,0, 37,0, 38,0, 39,0, 40,0, 41,0, 42,0, 43,0, 44,0, 45,0, 46,0, 47,0, 48,0, 49,0, 50,0, 60,0, 61,0, 62,0, 63,0, 64,0, 65,0, 66,0, 67,0, 68,0, 69,0, 70,0, 71,0, 72,0, 73,0, 74,0, 75,0, 76,0, 77,0, 78,0, 79,0, 70,0 масс.% от массы ядра или гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения, соответственно.

Первый или второй фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит антиоксидант, связующее, наполнитель, поверхностно-активное вещество, противовспенивающий агент или их комбинации. Обычно для любой из первой или второй дисперсий с первым и/или вторым количеством микронизированного деутетрабеназина используют более одного эксципиента, соответственно. В некоторых воплощениях первый или второй эксципиент немедленного высвобождения независимо содержит антиоксидант, который представляет собой водонерастворимый антиоксидант. В некоторых воплощениях нерастворимый в воде антиоксидант выбран из группы, состоящей из пропилгаллата, 6-этокси-1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина (этоксихина), нордигидрогваяретовой кислоты (НДГК), бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуол или любой их смеси. В одном конкретном воплощении антиоксидант выбран из бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), бутилированного гидроксианизола (ВНА) и их комбинаций. Антиоксидант, предпочтительно водонерастворимый антиоксидант, присутствует в дозированной форме в диапазоне 0,1-1,0 масс.%, или около 0,2-1,0 масс.%, или около 0,5-0,8 масс.% от массы первого количества микронизированного деутетрабеназина и первого фармацевтически приемлемого эксципиента или второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента или в грануле для немедленного высвобождения и может присутствовать в количестве (масс.%) 0,10, 0,11, 0,12., 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, 0,39, 0,40, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48, 0,49, 0,50, 0,51, 0,52, 0,53, 0,54, 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,60, 0,61, 0,62, 0,63, 0,64, 0,65, 0,66, 0,67, 0,68, 0,69, 0,70, 0,71, 0,72, 0,73, 0,74, 0,75, 0,76, 0,77, 0,78, 0,79, 0,80, 0,81, 0,82, 0,83, 0,84, 0,85, 0,86, 0,87, 0,88, 0,89, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99 или 1,0 масс.% от массы ядра или гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения, соответственно.

Первый и/или второй и/или эксципиент для немедленного высвобождения могут независимо содержать связующее. В некоторых воплощениях связующее включает водорастворимое связующее, водонерастворимое связующее или их комбинации. В

некоторых воплощениях связующее содержит водорастворимое связующее, которое может представлять собой связующее на основе целлюлозы, включая гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полимер полиакриловой кислоты, полиэфир, углеводный полимер (природный или синтетический) или их комбинации. В некоторых воплощениях связующее представляет собой связующее на основе целлюлозы, выбранное из группы, состоящей из метилцеллюлозы (МС), этилцеллюлозы (ЕС), пропилцеллюлозы (РС), гидроксиметилцеллюлозы (НМС), гидроксиэтилцеллюлозы (НЕС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), ацетата целлюлозы и их комбинаций. В некоторых воплощениях связующим является гидроксипропилцеллюлоза. В некоторых воплощениях связующее представляет собой полиэфир. Подходящие полиэфиры включают полимеры полиэтиленгликоля. В дополнительных воплощениях связующее содержит водонерастворимый полимер, который содержит кросповидон, коповидон, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, крахмал, натрия крахмалгликолят, коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния, этилцеллюлозу, полимер молочной кислоты, сополимер молочной кислоты и глутаминовой кислоты, поливинилацетат или их комбинации. В некоторых воплощениях связующее присутствует в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте или в грануле для немедленного высвобождения в диапазоне 0,5–10,0 масс.%, около 1,0–8,0 масс.% или около 2,0–6,0 масс.% от массы дозированной формы. Связующее может присутствовать в дозированной форме в количестве (масс.%) 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 или около 10,0 масс.% от массы ядра, или гранулы для пролонгированного высвобождения, или гранулы для немедленного высвобождения, соответственно.

В одном воплощении массовое соотношение связующего и микронизированного деутетрабеназина в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и/или втором количестве микронизированного деутетрабеназина и/или гранулах для немедленного высвобождения независимо составляет около 5:1–1,5:1 или около 4,5:1–2:1, или около 4:1–2:1 или около 4:1, или около 2:1.

В некоторых воплощениях первый и/или второй и/или эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит наполнитель, выбранный из группы, состоящей из сахараида, дисахарида, полисахарида, полиспирта, микрокристаллической целлюлозы, натуральных и синтетических камедей, желатина, прежелатинизированного

крахмала, поливинилпирролидона, производных целлюлозы, двухосновного фосфата кальция, каолина, неорганических солей, карбоната кальция, бикарбоната натрия, карбоната натрия и их комбинаций. Сахарид может представлять собой, например, глюкозу, галактозу, декстрозу, фруктозу; дисахарид может представлять собой, например, сахарозу, лактозу, моногидрат лактозы, мальтозу, трегалозу, мальтозу; полисахарид может представлять собой крахмал, мальтодекстрин, и многоспирт может представлять собой, например, сорбитол, ксилитол, инозитол, лактитол, маннитол, высушенный распылением маннитол. В некоторых воплощениях наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза, моногидрат лактозы или их комбинация. В некоторых воплощениях наполнителем является моногидрат лактозы, маннитол или их комбинация. В некоторых воплощениях наполнитель присутствует в дозированной форме в диапазоне 5,0-50,0 масс.%, 5,0-30,0 масс.%, 10,0-40,0 масс.% или 10,0-40,0 масс.% от массы первого количества микронизированного деутетрабеназина и первого фармацевтически приемлемого эксципиента или второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента или гранулы для немедленного высвобождения. В некоторых воплощениях эксципиент содержит около (масс.%) 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0, 12,0, 13,0, 14,0, 15,0, 16,0, 17,0, 18,0, 19,0, 20,0, 21,0, 22,0, 23,0, 24,0, 25,0, 26,0, 27,0, 28,0, 29,0, 30,0, 31,0, 32,0, 33,0, 34,0, 35,0, 36,0, 37,0, 38,0, 39,0, 40,0, 41,0, 42,0, 43,0, 44,0, 45,0, 46,0, 47,0, 48,0, 49,0 или 50 масс.% от массы ядра или гранулы для пролонгированного высвобождения, или гранулы для немедленного высвобождения, соответственно.

В некоторых воплощениях дозированной формы первый, и/или второй, и/или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество может включать лаурилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, лауретсульфат натрия, докузат натрия, полисорбат, твин, полиоксиэтилен-15-гидроксистеарат, производные полиоксиэтиленкасторового масла, полиоксиэтиленстеараты, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, простые алкиловые эфиры полиоксиэтилена, простой эфир полиоксиэтиленнонилфенола или их комбинации. В некоторых воплощениях поверхностно-активное вещество присутствует в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте или в грануле для немедленного высвобождения в концентрации 2,0 масс.% - 12,0 масс.% от массы ядра гранулы для пролонгированного высвобождения, или гранулы для немедленного высвобождения, соответственно.

Поверхностно-активное вещество может присутствовать в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте или в грануле для немедленного высвобождения в количестве (масс.%) 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0 или 12,0 масс.% от массы ядра, или гранулы для пролонгированного высвобождения, или гранулы для немедленного высвобождения, соответственно.

В некоторых воплощениях первый и/или второй, и/или эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержат противовспенивающий агент, например, нерастворимые масла, полидиметилсилоксаны и другие силиконы, некоторые спирты, стеараты, гликоли и их комбинации. В различных воплощениях противовспенивающим агентом является симетикон, диметикон, тилактаза или масло перечной мяты. Противовспенивающим агентом может быть 30% симетикона в количестве около до 2,0 масс.% от массы ядра, или гранулы для пролонгированного высвобождения, или гранулы для немедленного высвобождения.

В некоторых воплощениях изобретения гранула для немедленного высвобождения, раскрытый в настоящей заявке, содержит инертную частицу, покрытую микронизированным деутетрабеназином, имеющим D90 от 10 до 15 микрон (мкм), и фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащий около 0,1-1,0 масс.% антиоксиданта, около 0,5 масс.% - 10,0 масс.% связующего, около 5,0 масс.% - 50,0 масс.% наполнителя, около 2,0 масс.% - 12,0 масс.% поверхностно-активного вещества и около 0,3-3 масс.% противовспенивающего агента в расчете на массу ядра или гранулы для немедленного высвобождения.

В некоторых воплощениях гранулы для пролонгированного высвобождения содержат первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие. рН-независимое полимерное покрытие может включать этилцеллюлозу. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие включает ацетат целлюлозы, смесь ацетатов целлюлозы, этилцеллюлозу или смесь этилцеллюлозы и полиэтиленгликоля. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит ацетат целлюлозы. В некоторых воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит смесь ацетата целлюлозы NF 398-10 и ацетата целлюлозы 320S. В других воплощениях рН-независимое полимерное покрытие содержит смесь ацетата целлюлозы и полиэтиленгликоля.

В некоторых воплощениях гранулы для пролонгированного высвобождения содержат первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие. В некоторых

воплощениях гранулы для пролонгированного высвобождения содержат первый и/или второй рН-зависимый полимер, обеспечивающий высвобождение лекарственного средства при рН 5-7,0 и нацеленный на верхний отдел тонкого кишечника. Энтеросолюбильный полимер представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата. В некоторых воплощениях гранула для пролонгированного высвобождения содержит первый и/или второй рН-зависимый полимер, обеспечивающий высвобождение лекарственного средства при рН >7,0 и нацеленный на толстый кишечник/ободочную кишку. В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие, которое действует на толстый кишечник/ободочную кишку, включает ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, рН-чувствительный сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, полиэфир, шеллак и их комбинации. В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие содержит смесь ацетата целлюлозы и полиэтиленгликоля. В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие содержит смесь этилцеллюлозы и полиэтиленгликоля.

Первое и/или второе рН-независимое или первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие может дополнительно включать первый и/или второй фармацевтически приемлемый пластификатор. Пластификатором может быть триэтилцитрат (ТЭЦ), триацетин, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, глицерин, полиэтиленгликоль, монометилловый эфир полиэтиленгликоля, пропиленгликоль, раствор сорбитсорбитана, касторовое масло, диацетилированные моноглицериды, дибутилсебацинаты, диэтилфталат или их комбинации. В некоторых воплощениях пластификатор содержит триэтилцитрат.

В некоторых воплощениях дозированной формы первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие или первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие независимо присутствуют на грануле для пролонгированного высвобождения в концентрации 15,0 масс.% - 50,0 масс.% или около 20,0 масс.% - 40,0 масс.% от массы гранулы для пролонгированного высвобождения.

Необязательно, гранулы для пролонгированного высвобождения дополнительно содержат пленочное покрытие, причем пленочное покрытие содержит смесь гидрофильных и гидрофобных полимеров. В некоторых воплощениях гидрофильный полимер может быть выбран из полиакриловой кислоты, поливинилового спирта, полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, альгиновой кислоты и ее солей, хитозана, каррагинана, гуммиарабика, гуаровой камеди, агар-агара, желатина,

ксантана, камеди бобов рожкового дерева, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и их комбинаций. В некоторых воплощениях гидрофобный полимер может быть выбран из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, ацетатфталата целлюлозы, ацетатбутирата целлюлозы, шеллака, сополимеров метакрилата и акрилата (энтеросолюбильных и неэнтеросолюбильных), поли(молочной кислоты), поли(лактида-когликолида), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, поли(винилацетата) и их комбинаций.

Дозированная форма может включать в общей сложности 6-72 мг микронизированного деутетрабеназина. В некоторых воплощениях дозированная форма содержит в общей сложности 6 мг, или 12 мг, или 18 мг, или 24 мг, или 30 мг, или 36 мг, или 42 мг, или 48 мг микронизированного деутетрабеназина.

В некоторых воплощениях дозированная форма состоит по существу из множества гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих

а) ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, включающее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент, включающий симетикон, наполнитель, включающий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия и их смеси, и поверхностно-активное вещество, включающее лаурилсульфат натрия;

б) первое pH-независимое полимерное покрытие, покрывающее ядро, и необязательно дополнительно содержащее

с) оболочку капсулы или фармацевтическую упаковку-саше.

Ядро дозированной формы включает а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом.

В некоторых воплощениях первое покрытие из pH-независимого полимера содержит этилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и триацетин, необязательно дополнительно содержащий повидон. В других воплощениях первое покрытие pH-независимого полимерного покрытия содержит ацетат целлюлозы и необязательно полиэтиленгликоль (ПЭГ). В некоторых воплощениях ацетат целлюлозы содержит смесь ацетата целлюлозы

398-10 и ацетата целлюлозы 320S, необязательно дополнительно содержащую ПЭГ 3350.

В некоторых воплощениях дозированная форма содержит по меньшей мере одно множество гранул для пролонгированного высвобождения и одно множество гранул для немедленного высвобождения, причем гранулы для немедленного высвобождения содержат а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент или б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых воплощениях первый фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, содержащий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, содержащее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент, содержащий симетикон, наполнитель, содержащий моногидрат лактозы и бикарбонат натрия, и поверхностно-активное вещество, содержащее лаурилсульфат натрия. Гранулы для пролонгированного высвобождения содержат ядро, которое может состоять по существу из гранул для немедленного высвобождения, дополнительно содержащих рН-зависимое полимерное покрытие, нацеленное на тонкий кишечник. В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата и необязательно триэтилцитрат. В других воплощениях гранулы для пролонгированного высвобождения содержат ядро, которое может состоять по существу из гранул для немедленного высвобождения, дополнительно содержащих рН-зависимое полимерное покрытие, нацеленное на толстый кишечник/ободочную кишку. В некоторых воплощениях рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата и необязательно триэтилцитрат.

В некоторых воплощениях дозированные формы по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно множество гранул для пролонгированного высвобождения и одно множество гранул для немедленного высвобождения.

В некоторых воплощениях дозированная форма содержит два множества гранул для пролонгированного высвобождения и одно множество гранул для немедленного высвобождения, причем одно множество гранул для пролонгированного высвобождения нацелено на тонкий кишечник, а второе множество гранул для пролонгированного высвобождения нацелено на толстый кишечник/ободочную кишку. Дозированная форма может представлять собой, например, капсулу или фармацевтическое саше.

Кроме того, в настоящей заявке предлагаются способы, полезные при лечении

расстройств, опосредованных VMAT2. В некоторых воплощениях способ лечения расстройства, опосредованного VMAT2, включает пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозированной формы с контролируемым высвобождением, как раскрыто в настоящей заявке. Расстройство, опосредованное VMAT2, может представлять собой гиперкинетическое двигательное расстройство. Гиперкинетическое двигательное расстройство может представлять собой хроническое заболевание, например дистонию, дискинезию, болезнь Гентингтона, позднюю дискинезию и дискинезию при церебральном параличе. В некоторых воплощениях способ эффективен при лечении хорей, связанной с болезнью Гентингтона. В некоторых воплощениях способ эффективен при лечении поздней дискинезии. Субъектам, страдающим поздней дискинезией, можно одновременно назначать антипсихотический агент. В некоторых воплощениях способ эффективен при лечении дискинезии при церебральном параличе.

Кроме того, в настоящей заявке предлагаются способы, полезные при лечении расстройств, опосредованных VMAT2. В некоторых воплощениях способ лечения расстройства, опосредованного VMAT2, включает пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозированной формы для пролонгированного высвобождения, раскрытой в настоящей заявке. Расстройство, опосредованное VMAT2, может представлять собой гиперкинетическое двигательное расстройство. Гиперкинетическое двигательное расстройство может представлять собой хроническое заболевание, например дистонию, дискинезию, болезнь Гентингтона, позднюю дискинезию и дискинезию при церебральном параличе. В некоторых воплощениях способ эффективен при лечении хорей, связанной с болезнью Гентингтона. В некоторых воплощениях способ эффективен при лечении поздней дискинезии. Субъектам, страдающим поздней дискинезией, можно одновременно назначать антипсихотический агент. В некоторых воплощениях способ эффективен при лечении дискинезии при церебральном параличе.

В некоторых воплощениях дозированную форму, состоящую из множества частиц, согласно любому из воплощений, раскрытых в настоящей заявке, вводят с пищей.

В некоторых воплощениях дозированную форму, состоящую из множества частиц, согласно любому из воплощений, раскрытых в настоящей заявке, вводят натошак.

Профили дозированной формы в плазме после введения являются благоприятными. В одном воплощении однократное введение пероральной дозированной формы один раз в день, содержащей 6 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-беск} (прим.: AUC - Area Under the Curve – площадь под кривой) от около 90 000 до 142 750 ч*пг/мл и/или среднее

геометрическое $C_{\text{макс}}$ менее, чем около 4600 пг/мл.

В одном воплощении однократное введение пероральной дозированной формы один раз в день, содержащей 12 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}$ от около 180 000 до 285 500 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое $C_{\text{макс}}$ менее, чем около 9200 пг/мл.

В одном воплощении однократное введение пероральной дозированной формы один раз в день, содержащей 24 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднюю геометрическую $AUC_{0-\infty}$ от около 360 000 до 571 000 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое $C_{\text{макс}}$ менее, чем около 18400 пг/мл.

В одном воплощении однократное введение пероральной дозированной формы один раз в день, содержащей 36 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме, который включает среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}$ от около 540 000 до 856 500 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое $C_{\text{макс}}$ менее, чем около 27600 пг/мл.

В одном воплощении однократное введение пероральной дозированной формы один раз в день, содержащей 48 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение $AUC_{0-\infty}$ от около 720 000 до 1 142 000 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое $C_{\text{макс}}$ менее, чем около 36800 пг/мл.

В одном воплощении пероральное введение один раз в день дозированной формы, содержащей 6 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-24} от около 102 500 до 200 000 ч*пг/мл в равновесном состоянии и/или среднее $C_{\text{макс}}$ менее, чем около 10 000 пг/мл в равновесном состоянии.

В одном воплощении пероральное введение один раз в день дозированной формы, содержащей 12 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-24} от около 205 000 до 400 000 ч*пг/мл. в равновесном состоянии и/или среднее $C_{\text{макс}}$ менее, чем около 20 000 пг/мл в равновесном состоянии.

В одном воплощении пероральное введение один раз в день дозированной формы, содержащей 24 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-24} от около 400 000 до 800 000 ч*пг/мл при равновесном

состоянии и/или среднее C_{max} менее, чем около 40 000 пг/мл в равновесном состоянии.

В одном воплощении пероральное введение один раз в день дозированной формы, содержащей 36 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-24} от около 615 000 до 1 200 000 ч*пг/мл при равновесном состоянии и/или среднее C_{max} менее, чем около 60 000 пг/мл в равновесном состоянии.

В одном воплощении пероральное введение один раз в день дозированной формы, содержащей 48 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-24} от около 800 000 до 1 600 000 ч*пг/мл при равновесном состоянии и/или среднее C_{max} менее, чем около 80 000 пг/мл в равновесном состоянии.

В одном воплощении однократное введение пероральной дозированной формы два раза в день, содержащей 6 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение $AUC_{0-беск}$ 132 ± 47 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое C_{max} менее, чем около $15,5 \pm 3,5$ пг/мл.

В одном воплощении однократное введение пероральной дозированной формы два раза в день, содержащей 12 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-беск}$, составляющее около 289 ± 115 ч*нг/мл и/или среднее геометрическое C_{max} менее, чем около $32,1 \pm 8,1$ нг/мл.

В одном воплощении однократное введение пероральной дозированной формы два раза в день, содержащей 18 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-беск}$, составляющее около 419 ± 165 ч*нг/мл и/или среднее геометрическое C_{max} менее, чем около $47,8 \pm 12,0$ нг/мл.

В одном воплощении однократное введение пероральной дозированной формы два раза в день, содержащей 24 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-беск}$, составляющее около 580 ± 229 ч*нг/мл и/или среднее геометрическое C_{max} менее, чем около $60,9 \pm 13,8$ нг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом,

включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 6 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-беск} от около 90 000 до 142 750 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 6 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение C_{макс} менее, чем около 4600 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 12 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-беск} от около 180 00 до 285 500 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 12 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение C_{макс} менее, чем около 9200 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения

гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 24 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-беск} от около 360 000 до 571 000 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 24 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение C_{макс} менее, чем около 18 400 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 36 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение AUC_{0-беск} от около 540 000 до 856 500 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 36 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение C_{макс} менее, чем около 27600 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 48 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое AUC₀-беск от около 720 000 до 1 142 000 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 48 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое значение C_{макс} менее, чем около 36 800 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество 6 мг микронизированного деутетрабеназина обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме в равновесном состоянии, который включает среднее значение AUC₀₋₂₄ от около 102 500 до 200 000 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество 6 мг микронизированного деутетрабеназина обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме в равновесном состоянии, который включает среднее значение C_{макс} менее, чем около 10 000 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения

гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество 12 мг микронизированного деутетрабеназина обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме в равновесном состоянии, который включает среднее значение AUC₀₋₂₄ от около 205 000 до 400 000 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество микронизированного деутетрабеназина в количестве 12 мг обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме в равновесном состоянии, который включает среднее значение C_{макс} менее, чем около 20 000 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество 24 мг микронизированного деутетрабеназина обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме в равновесном состоянии, который включает среднее значение AUC₀₋₂₄ от около 410 000 до 800 000 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество микронизированного деутетрабеназина, составляющее 24 мг, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo* в равновесном состоянии, который включает среднее значение C_{макс} менее, чем около 40 000 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы,

состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество 36 мг микронизированного деутетрабеназина обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo* в равновесном состоянии, который включает среднее значение AUC₀₋₂₄ от около 615 000 до 1 200 000 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество микронизированного деутетрабеназина, составляющее 36 мг, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo* в равновесном состоянии, который включает среднее значение C_{макс} менее, чем около 60 000 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество микронизированного деутетрабеназина, составляющее 48 мг, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo* в равновесном состоянии, который включает среднее значение AUC₀₋₂₄ от около 820 000 до 1 600 000 ч*пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день дозированной формы, состоящей из множества частиц, согласно любому из воплощений изобретения, где дозированная форма, состоящая из множества частиц, которая содержит общее количество микронизированного деутетрабеназина, составляющее 48 мг, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo* в равновесном состоянии, который включает среднее значение C_{макс} менее, чем около 80 000 пг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту дозированной формы, состоящей из

множества частиц два раза в день в соответствии с любым из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 6 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее значение $C_{\text{макс}}$ менее, чем около $15,5 \pm 3,5$ нг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту дозированной формы, состоящей из множества частиц два раза в день в соответствии с любым из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 12 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее значение $C_{\text{макс}}$ менее, чем около $32,1 \pm 8,1$ нг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту дозированной формы, состоящей из множества частиц два раза в день в соответствии с любым из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая содержит общее количество 18 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее значение $C_{\text{макс}}$ менее, чем около $47,8 \pm 12,0$ нг/мл.

В одном воплощении изобретение обеспечивает способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту дозированной формы, состоящей из множества частиц два раза в день в соответствии с любым из воплощений изобретения, при этом введение однократной дозы дозированной формы, состоящей из множества частиц, которая включает общее количество 24 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее значение $C_{\text{макс}}$ менее, чем около $60,9 \pm 13,8$ нг/мл.

В некоторых воплощениях около 50% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 7 часов при измерении с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2. В некоторых воплощениях около 30% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 2 часов, и около 65% высвобождается в течение 6 часов, и не менее, чем (НМЧ) около 80% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 10 часов, как измерено с помощью прибора для испытания

растворения USPIII, pH 7,2. В некоторых воплощениях около 25% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 2 часов, и около 45% высвобождается в течение 6 часов, и НМЧ около 75% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 10 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2. В некоторых воплощениях около 15% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 2 часов, около 35% высвобождается в течение 6 часов, и НМЧ около 55% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 10 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2.

В некоторых воплощениях около 50% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 4 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2. В некоторых воплощениях не менее, чем (НМЧ) около 80% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 8 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2.

Кроме того, в настоящей заявке предлагается способ получения гранул для немедленного высвобождения или ядра гранул для пролонгированного высвобождения, включающий стадии:

а) обеспечения дисперсии первого количества микронизированного деутетрабеназина с первым фармацевтически приемлемым эксципиентом, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, связующее, противовспенивающий агент, наполнитель и поверхностно-активное вещество;

б) формирования гранул для немедленного высвобождения, пеллеты для немедленного высвобождения или таблетки для немедленного высвобождения из дисперсии а), или покрытия инертной частицы дисперсией а);

тем самым создавая гранулы для немедленного высвобождения или ядро гранул для пролонгированного высвобождения, соответственно.

Кроме того, предлагается способ получения гранул для пролонгированного высвобождения, включающий стадии:

а) обеспечения ядра, где ядро содержит гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащую дисперсию первого количества микронизированного деутетрабеназина и первого фармацевтически приемлемого эксципиента, или инертную частицу, покрытую дисперсией первого количества микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом;

b) покрытие ядра а) первым слоем, выбранным из pH-независимого полимерного покрытия, pH-зависимого полимерного покрытия или pH-независимого полимерного покрытия и pH-зависимого полимерного покрытия;

с получением тем самым гранул для пролонгированного высвобождения.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает:

c) покрытие первого слоя вторым количеством микронизированного деутетрабеназина и вторым фармацевтически приемлемым эксципиентом, причем второй фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, содержащее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент включающий симетикон, наполнитель, содержащий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия или их смеси;

с получением тем самым гранул для пролонгированного высвобождения, содержащие второе количество деутетрабеназина для немедленного высвобождения и второй фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает:

d) покрытие гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих второе количество деутетрабеназина для немедленного высвобождения и второй фармацевтически приемлемый эксципиент, вторым слоем, выбранным из pH-независимого полимера, pH-зависимого полимерного покрытия или pH-независимого полимерного покрытия и pH-зависимого полимера;

тем самым создавая гранулы для пролонгированного высвобождения, содержащие второе покрытие.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает после любой из стадий b-d нанесение пленочного покрытия, причем пленочное покрытие содержит смесь гидрофильных и гидрофобных полимеров.

В некоторых воплощениях ядра или частиц для немедленного высвобождения фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, включающее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент, включающий симетикон, наполнитель, включающий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия и их смеси, а также поверхностно-активное вещество, содержащее лаурилсульфат натрия.

Дозированная форма может быть изготовлена путем загрузки оболочки капсулы или саше множеством гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих ядро и

pH-независимое покрытие.

Дозированная форма может быть изготовлена путем загрузки оболочки капсулы или саше множеством гранул для немедленного высвобождения и множеством гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих ядро и pH-зависимое покрытие, причем pH-зависимое покрытие нацелено на тонкий кишечник.

Дозированная форма может быть изготовлена путем загрузки оболочки капсулы или саше множеством гранул для немедленного высвобождения и множеством гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих ядро и pH-зависимое покрытие, причем pH-зависимое покрытие нацелено на толстый кишечник/ободочную кишку.

Дозированная форма может быть изготовлена путем загрузки оболочки капсулы или саше множеством гранул для немедленного высвобождения, множеством гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих ядро и pH-зависимое покрытие, нацеленное на тонкий кишечник, и множеством гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих ядро и pH-зависимое покрытие, нацеленное на толстый кишечник/ободочную кишку.

Дозированная форма может быть изготовлена путем загрузки оболочки капсулы или саше множеством гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих ядро, pH-независимое покрытие, второе покрытие для немедленного высвобождения и второе pH-независимое покрытие.

Дозированная форма может быть изготовлена путем загрузки оболочки капсулы или саше множеством гранул для немедленного высвобождения и гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих ядро, pH-независимое покрытие, второе покрытие для немедленного высвобождения и второе pH-независимое покрытие.

Дозированная форма может быть изготовлена путем загрузки оболочки капсулы или саше множеством гранул для пролонгированного высвобождения, содержащих ядро, pH-зависимое покрытие, второе покрытие для немедленного высвобождения и второе pH-зависимое покрытие.

Примеры

Следующие примеры представлены в дополнение к ранее раскрытому изобретению и для лучшего понимания объекта изобретения, описанного в настоящей заявке. Эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие описываемый объект изобретения. Понятно, что примеры и воплощения, описанные в данной заявке, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в их свете будут очевидны специалистам в данной области техники и должны быть включены в объем изобретения, и могут быть выполнены без отклонения от

действительного объема изобретения.

Пример 1. Разработка производственного процесса

Процесс производства дозированной формы, состоящей из множества частиц, включает следующие стадии:

- a. производство микронизированной дисперсии деутетрабеназина;
- b. покрытие частиц микронизированной дисперсией деутетрабеназина для получения микронизированных частиц, покрытых деутетрабеназином, или производство гранул/пеллет/таблеток ядра из микронизированной дисперсии деутетрабеназина;
- c. покрытие частиц микронизированного деутетрабеназина покрытием для пролонгированного высвобождения;
- d. необязательная упаковка/инкапсуляция.

1. Физическая характеристика лекарственного вещества

Распределение частиц деутетрабеназина по размерам после производства (необработанного) и микронизации (воздушно-струйная мельница) показано в таблице 1.

Таблица 1. Распределение частиц по размерам (РЧР) неразмолотой и размолотой лекарственного вещества

РЧР	неизмельченный	микроизмельченный
D ₁₀ (мкм)	9,08	1,08
D ₅₀ (мкм)	59,66	3,31
D ₉₀ (мкм)	213,07	7,05

Используя Mastersizer 3000 (Malvern Instruments), для сухого измерения микроизмельченного и неизмельченного деутетрабеназина использовали следующие настройки:

Модель анализа	Mie
Затемнение	1,12%
Время измерения выборки	24 секунды

Дозированные формы, раскрытые в настоящей заявке, были разработаны для достижения фармакокинетики (ФК), сходной с фармакокинетикой 2 доз таблеток AUSTEDO® по 12 мг либо в однократной суточной дозе (рд), либо в двукратной суточной дозе (дрд).

Пример 2. Измельчение деутетрабеназина до микроразмеров

Размер частиц деутетрабеназина уменьшали до микронного размера (<10 микрон) с использованием мельницы Quadro mill и микронизировали с помощью воздушно-струйной мельницы.

Пример 3. Дозированная форма для немедленного высвобождения и пролонгированного высвобождения (зависимая от pH)

После измельчения готовят раствор лактозы, маннитола или их смеси, добавляют к микронизированному активному материалу и перемешивают в течение 30 минут с

помощью воздушного миксера. Полученную дисперсию деутетрабеназина распыляют на сферы микрокристаллической целлюлозы с использованием устройства для нанесения покрытий Glatt в псевдооживленном слое для получения частиц, покрытых деутетрабеназином. Первую часть частиц, покрытых деутетрабеназином, оставляют как есть (т.е. множество для немедленного высвобождения); вторая часть дополнительно покрыта покрытием для пролонгированного высвобождения (дисперсия сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, pH 5,5-7), и третья часть покрыта вторым покрытием для пролонгированного высвобождения (дисперсия сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, pH>7). Частицы для пролонгированного высвобождения дополнительно покрыты смесью гуаровой камеди и этилцеллюлозы.

Частицы для немедленного высвобождения и два множества частиц для пролонгированного высвобождения помещены в оболочку капсулы. Растворение заполненной капсулы проводили в приборе USPIII при скорости 10 погружений в минуту (rpm). Значения pH в устройстве выбираются исходя из pH в ЖК. Градиент pH составлял 0–1 час в 0,1 н. HCl, 1–3 часа в фосфатном буфере с pH 6,8 и 3–6 часов в фосфатном буфере с pH 7,2. Образцы отбирали через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 часов.

Пример 4. Дозированная форма для немедленного высвобождения и пролонгированного высвобождения (независимая от pH)

После измельчения готовят раствор лактозы, маннитола или их смеси, добавляют к микронизированному активному материалу и перемешивают в течение 30 минут с помощью воздушного миксера. Полученную дисперсию деутетрабеназина распыляют на сферы микрокристаллической целлюлозы с использованием устройства для нанесения покрытий Glatt в псевдооживленном слое для получения частиц, покрытых деутетрабеназином. Первую часть частиц, покрытых деутетрабеназином, оставляют как есть (т.е. множество для немедленного высвобождения); вторая часть дополнительно покрыта покрытием для пролонгированного высвобождения (смесь ацетатов целлюлозы). Частицы для пролонгированного высвобождения дополнительно покрыты смесью гуаровой камеди и этилцеллюлозы.

Частицы для немедленного высвобождения и частицы для пролонгированного высвобождения помещены в оболочку капсулы. Растворение заполненной капсулы проводили в устройстве USPIII при скорости 10 rpm. Значения pH в устройстве выбираются исходя из pH в ЖК. Градиент pH составлял 0–1 час в 0,1 н. HCl, 1–3 часа в фосфатном буфере с pH 6,8 и 3–6 часов в фосфатном буфере с pH 7,2. Образцы отбирали через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 часов.

Пример 5: дозированная форма для пролонгированного высвобождения

После измельчения готовят раствор лактозы, маннитола или их смеси, добавляют к микронизированному активному материалу и перемешивают в течение 30 минут с помощью воздушного миксера. Полученную дисперсию деутетрабеназина распыляют на сферы микрокристаллической целлюлозы с использованием устройства для нанесения покрытий Glatt в псевдооживленном слое для получения частиц, покрытых деутетрабеназином. Частицы, покрытые деутетрабеназином, дополнительно покрыты покрытием для замедленного высвобождения (смесь ацетатов целлюлозы). Частицы для пролонгированного высвобождения дополнительно покрыты второй дисперсией деутетрабеназина. Частицы для пролонгированного высвобождения дополнительно покрыты вторым покрытием для пролонгированного высвобождения (смесь ацетатов целлюлозы). Частицы для пролонгированного высвобождения дополнительно покрыты смесью гуаровой камеди и этилцеллюлозы.

Частицы для пролонгированного высвобождения помещены в оболочку капсулы. Растворение заполненной капсулы проводили в устройстве USPIII при скорости 10 rpm. Значения pH в устройстве выбираются исходя из pH в ЖК. Градиент pH составлял 0–1 час в 0,1 н. HCl, 1–3 часа в фосфатном буфере с pH 6,8 и 3–6 часов в фосфатном буфере с pH 7,2. Образцы отбирали через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 часов.

Пример 6. Оценка биодоступности однократной дозы

Дозированные формы в виде микрочастиц, содержащие деутетрабеназин, получали, как описано в примере 1, и изучали в фармакокинетическом исследовании однократной дозы.

Основная цель состоит в том, чтобы оценить сравнительную биодоступность (БД) деутетрабеназина и метаболитов дейтерированного α - и β -дигидротетрабеназина (deuHTBZ) после однократного введения дозированной формы, состоящей из множества частиц, (Проба) по сравнению с однократным приемом 12 мг таблетки Austedo® дважды с интервалом 12 часов (дрд) натощак.

Исследуемая популяция и количество субъектов: В исследование включены здоровые некурящие субъекты мужского и женского пола.

Продолжительность участия субъектов: Исследование включает период скрининга продолжительностью 2–4 недели (период 1), открытый период лечения испытываемыми дозированными формами (Проба) и препаратом сравнения (Реф) (период 2), а также визит для последующего наблюдения минимум через 1 день (период 3).

Лечения:

Последовательность лечения А:

День 1 – введение «Пробы».

Дни 2-3 - вымывание «Пробы» в течение не менее 6 часов с последующим введением «Реф».

Последовательность лечения В:

День 1 - введение «Реф»

Дни 2-3 – вымывание «Реф» в течение не менее 6 часов с последующим введением «Пробы».

Основная цель оценивали с использованием следующих параметров:

- максимальная наблюдаемая концентрация (Смакс)
- площадь под кривой «концентрация в плазме-время» (AUC) от момента времени 0 до момента последней концентрации в плазме, которую смогли измерить (AUC0-t)
- AUC, экстраполированное до бесконечности (AUC0-∞)
- AUC от 0 до 24 часов после приема дозы (AUC0–24ч)

Анализ

AUC0-t, AUC0-∞ и AUC0-24ч рассчитывали с использованием правила трапеций. Данные Смакс, AUC0-t, AUC0-∞ и AUC0-24ч трансформировали с помощью натурального логарифма перед статистическим анализом. Сравнение Смакс, AUC0-t, AUC0-∞ и AUC0-24ч между обработками (T2A против R) будет проводиться с использованием отдельной модели параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) с фиксированными условиями эффекта для последовательности, периода, группы лечения, и случайного эффекта у субъекта в последовательности. Разница между референсным составом (Ref) и тестируемым составом (Проба) будет оцениваться путем построения 90% доверительных интервалов для отношений Проба/Реф на основе среднего значения наименьших квадратов из ANOVA для логарифмически преобразованных Смакс, AUC0-t, AUC0-∞ и AUC0-24ч. Разница в обработке и соответствующий 90% доверительный интервал, оцененные с помощью ANOVA по логарифмической шкале, будут подвергнуты обратному преобразованию для получения расчетного соотношения средних геометрических между группами лечения и 90% доверительного интервала для этого соотношения.

Результаты

Принимаемая один раз в день доза дозированных форм «Проба», обеспечивает аналогичные концентрации deуНТВZ в плазме, что и наблюдаемые для «Реф». Раскрытые в данной заявке дозированные формы, состоящие из множества частиц, вводятся один раз в день и обеспечивают лечебный эффект, аналогичный эффекту AUSTEDO, а также не

вызывают проблем с безопасностью.

Пример 6А. Оценка биодоступности однократной дозы

Дозированные формы, состоящие из множества частиц, содержащие деутетрабеназин, получали, как описано в примере 1, и изучали в фармакокинетическом исследовании с однократной дозой.

Основная цель заключалась в том, чтобы оценить сравнительную биодоступность (БД) деутетрабеназина и метаболитов дейтерированного α - и β -дигидротетрабеназина (deuНТВЗ) после однократного введения 12 мг дозированной формы, состоящей из множества частиц, вводимой дважды с интервалом 12 часов (дрд) (Проба) по сравнению до одной таблеткой 12 мг Austedo®, принимаемой дважды с интервалом 12 часов (дрд) натошак.

Исследуемая популяция и количество субъектов: В исследование включены здоровые некурящие субъекты мужского и женского пола.

Продолжительность участия субъектов: Исследование включает период скрининга продолжительностью 2–4 недели (период 1), открытый период лечения испытываемыми дозированными формами (Проба) и референсным составом (Реф) (период 2), а также визит для последующего наблюдения минимум через 1 день (период 3).

Обработки:

Последовательность лечения А:

День 1 – введение «Пробы».

Дни 2-3 - вымывание Пробы в течение не менее 6 часов с последующим введением «Реф».

Последовательность лечения В:

День 1 - введение «Реф»

Дни 2-3 – вымывание «Реф» в течение не менее 6 часов с последующим введением «Пробы».

Основная цель оценивалась с использованием следующих параметров:

- максимальная наблюдаемая концентрация (C_{макс})
- площадь под кривой «концентрация в плазме-время» (AUC) от момента времени 0 до момента последней измеримой концентрации в плазме (AUC_{0-t})
- AUC, экстраполированное до бесконечности (AUC_{0-∞})
- AUC от 0 до 24 часов после приема дозы (AUC_{0-24ч})

Анализы

AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} и AUC_{0-24ч} рассчитывали с использованием правила трапеций. Данные C_{макс}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} и AUC_{0-24ч} трансформировали с помощью

натурального логарифма перед статистическим анализом. Сравнение C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и $AUC_{0-24ч}$ между обработками (T2A против R) будет проводиться с использованием отдельной модели параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) с фиксированными условиями эффекта для последовательности, периода, группы обработки, и случайного эффекта у субъекта в последовательности. Разница между референсным составом (Реф) и тестируемым составом (Проба) будет оцениваться путем построения 90% доверительных интервалов для отношений Проба/Реф на основе среднего значения наименьших квадратов из ANOVA для логарифмически преобразованных C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и $AUC_{0-24ч}$. Разница в обработке и соответствующий 90% доверительный интервал, оцененные с помощью ANOVA по логарифмической шкале, будут подвергнуты обратному преобразованию для получения расчетного соотношения средних геометрических между группами обработки и 90% доверительного интервала для этого соотношения.

Результаты

Доза два раза в день дозированных форм «Проба» обеспечивает аналогичные концентрации $deuNTBZ$ в плазме, наблюдаемые для «Реф». Раскрытые в данной заявке дозированные формы из множества частиц вводятся два раза в день и обеспечивают лечебный эффект, аналогичный эффекту AUSTEDO, а также не вызывают проблем с безопасностью.

Пример 7. Оценка биодоступности нескольких доз

Дозированные формы из множества частиц, содержащие 24 мг деутетрабеназина, были произведены, как описано в примере 1, и изучены в открытом рандомизированном двустороннем перекрестном исследовании с многократным введением доз на здоровых добровольцах.

Основная цель состоит в том, чтобы оценить биоэквивалентность (БЭ) введения «Пробы» один раз в день (рд) по сравнению с введением «Реф» дважды в день натощак или после еды.

Лечение включает 7-дневное повторное введение дозы «Пробы» один раз в день по сравнению с 7-дневным повторным введением «Реф» дрд.

AUC_t , C_{max} , t_{max} , C_{min} , $C_{сред}$ для деутетрабеназина и $deuNTBZ$ анализируют в равновесном состоянии.

Результаты

Многократное введение дозы «Пробы» имеет параметры ФК, сравнимые с таковыми для «Реф», в равновесном состоянии. Таким образом, ожидается аналогичный ответ по эффективности при применении один раз в день без проблем с безопасностью.

Пример 7А. Оценка биодоступности нескольких доз

Дозированные формы, состоящие из множества частиц, содержащие 12 мг деутетрабеназина, были произведены, как описано в примере 4 и/или 5, и изучены в открытом рандомизированном двустороннем перекрестном исследовании с многократным введением доз на здоровых добровольцах.

Основная цель состоит в том, чтобы оценить биоэквивалентность (БЭ) введения Пробы два раза в день (дрд) по сравнению с введением «Реф» дрд натощак или после еды.

Лечение включает 7-дневное повторное введение дозы Пробы один раз в день по сравнению с 7-дневным повторным введением «Реф» дрд.

AUC_t, C_{макс}, t_{макс}, C_{мин}, C_{сред} для деутетрабеназина и deuНТВЗ анализируют в равновесном состоянии.

Результаты

Многократное введение дозы «Пробы» имеет параметры ФК, сравнимые с таковыми для «Реф», в равновесном состоянии. Таким образом, ожидается аналогичный ответ по эффективности при применении два раза в день без проблем с безопасностью.

Пример 8. Исследование влияния пищевых продуктов

Дозированные формы, состоящие из множества частиц, содержащие 24 мг деутетрабеназина, получали, как описано в примере 1, и изучали в открытом рандомизированном двустороннем перекрестном исследовании для оценки сравнительной биодоступности деутетрабеназина и deuНТВЗ при приеме пищи по сравнению с состоянием натощак после однократного введения 24 мг один раз в день (рд), препарата из множества частиц.

Лечение включает:

А - 24 мг препарата из множества частиц один раз в день (рд), вводимые в виде однократной пероральной дозы с водой после ночного голодания продолжительностью не менее 10 часов.

В - 24 мг препарата из множества частиц один раз в день (рд), вводимого в виде однократной пероральной дозы с водой, через 30 минут после начала стандартизированного высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров, принимаемого после ночного голодания продолжительностью не менее 10 часов.

Субъект получит лечения А/В с периодом вымывания не менее 6 дней.

Будут проанализированы AUC_t, C_{макс}, t_{макс}, C_{мин}, C_{сред} для деутетрабеназина и deuНТВЗ.

Результаты

Сходные концентрации деутетрабеназина и deuНТВЗ в плазме после однократного

введения с пищей или без нее показывают, что дозированную форму, состоящую из множества частиц, можно вводить независимо от еды.

Пример 8А. Исследование воздействия пищевых продуктов

Дозированные формы, состоящие из множества частиц, содержащие 12 мг деутетрабеназина, получали, как описано в примерах 4 и/или 5, и изучали в открытом, рандомизированном, двустороннем перекрестном исследовании для оценки сравнительной биодоступности деутетрабеназина и deuНТВЗ при приеме пищи по сравнению с состоянием натощак, после однократного введения 12 мг препарата, состоящего из множества частиц, один раз в день (дрд).

Лечение включает:

А - 12 мг препарата, состоящего из множества частиц, два раза в день (дрд), вводимого с водой, после ночного голодания продолжительностью не менее 10 часов.

В - 12 мг препарата, состоящего из множества частиц, два раза в день (дрд), вводимого с водой, через 30 минут после начала стандартизированного высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров, принимаемого после ночного голодания продолжительностью не менее 10 часов.

Субъект получит лечения А/В с периодом вымывания не менее 6 дней.

Будут проанализированы AUC_t, C_{макс}, t_{макс}, C_{мин}, C_{сред} для деутетрабеназина и deuНТВЗ.

Результаты

Сходные концентрации деутетрабеназина и deuНТВЗ в плазме после введения с пищей или без нее показывают, что дозированную форму, состоящую из множества частиц, можно вводить независимо от еды.

Пример 9. Исследование растворения *in vitro* в спиртовых растворах

Дозированные формы, состоящие из множества частиц, содержащие 24 мг деутетрабеназина, получали, как описано в примере 1, и испытывали на высвобождение лекарственного средства для оценки сходства растворения в среде 0,1 N HCl и 0,1 N HCl + 5% этанола, 0,1 N HCl + 10% этанола, 0,1 N HCl + 20% этанола и 0,1 N HCl + 40% этанола.

Результаты

Для дозированных форм по настоящему изобретению нет разницы в высвобождении лекарственного средства в среде с концентрацией спирта 0-40%. Дозированные формы, содержащие 24 мг деутетрабеназина, производятся, как описано в примере 1, демонстрируют замедленное высвобождение деутетрабеназина без первоначального сброса дозы и поддерживают высвобождение лекарственного средства в течение периода более 8 часов.

Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в описании, указывают на уровень специалистов в данной области техники, к которой относится изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации включены сюда путем отсылки так, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и индивидуально указана как включенная путем отсылки. Изобретение, иллюстративно описанное в данной заявке, может быть реализовано на практике в отсутствие какого(их)-либо элемента(ов), конкретно не раскрытого(ых) в данной заявке. Таким образом, например, в каждом конкретном случае в данной заявке любой из терминов «содержащий», «состоящий по существу из» и «состоящий из» может быть заменен любым из двух других терминов. Используемые термины и выражения используются в качестве терминов описания, а не для ограничения, и не предполагается, что при использовании таких терминов и выражений исключаются любые эквиваленты показанных и описанных функций или их частей, а, наоборот, считается, что в пределах объема заявленного изобретения возможны различные модификации. Таким образом, следует понимать, что хотя настоящее изобретение было конкретно описано путем представления предпочтительных воплощений и с использованием необязательных признаков, специалисты в данной области могут прибегнуть к модификации и видоизменению идей реализации, описанных в данной заявке, и что такие модификации и видоизменения рассматриваются как находящиеся в рамках данного изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения.

Для вышеизложенных воплощений каждый воплощение, раскрытое в настоящей заявке, рассматривается как применимое к каждому из других раскрытых воплощений. Например, элементы, перечисленные в воплощениях способа, можно использовать в фармацевтической композиции, упаковке и воплощениях применения, описанных в данной заявке, и наоборот.

Аспекты

1. Пероральная дозированная форма с контролируемым высвобождением для введения деутетрабеназина один раз в день, содержащая множество гранул для пролонгированного высвобождения; при этом гранулы для пролонгированного высвобождения содержат

ядро, содержащее

первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, и

дополнительно включающее первое покрытие, выбранное из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным

покрытием.

2. Дозированная форма по аспекту 1, где ядро содержит

а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или

б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом.

3. Дозированная форма по аспекту 1 или 2, где гранулы для пролонгированного высвобождения дополнительно покрыты вторым количеством микронизированного деутетрабеназина и вторым фармацевтически приемлемым эксципиентом поверх первого покрытия.

4. Дозированная форма по аспекту 3, где гранулы для пролонгированного высвобождения дополнительно покрыты вторым слоем, выбранным из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным покрытием поверх второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента.

5. Дозированная форма по любому из аспектов 1-4, дополнительно содержащая множество гранул для немедленного высвобождения; при этом множество гранул для немедленного высвобождения включает

а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллеты для немедленного высвобождения или таблетки для немедленного высвобождения, содержащие микронизированный деутетрабеназин для немедленного высвобождения и фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения, или

б) инертную частицу, покрытую микронизированным деутетрабеназином для немедленного высвобождения и фармацевтически приемлемым эксципиентом для немедленного высвобождения.

6. Дозированная форма по любому из аспектов 1-5, где первое количество микронизированного деутетрабеназина и/или фармацевтически приемлемого эксципиента и второе количество микронизированного деутетрабеназина и/или фармацевтически приемлемого эксципиента и количество микронизированного деутетрабеназина для немедленного высвобождения и/или или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения являются идентичными, или

при этом первое количество деутетрабеназина и/или фармацевтически

приемлемого эксципиента и второе количество микронизированного деутетрабеназина и/или фармацевтически приемлемого эксципиента и количество микронизированного деутетрабеназина и/или фармацевтически приемлемого эксципиента для немедленного высвобождения являются различными.

7. Дозированная форма по любому из аспектов 1-6, где фармацевтически приемлемый эксципиент в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте и втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте и количество микронизированного деутетрабеназина для немедленного высвобождения и фармацевтически приемлемого эксципиента для немедленного высвобождения являются идентичными или

при этом фармацевтически приемлемый эксципиент в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте и втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте и количестве микронизированного деутетрабеназина для немедленного высвобождения и фармацевтически приемлемом эксципиенте для немедленного высвобождения являются различными.

8. Дозированная форма по любому из аспектов 1-7, где микронизированный деутетрабеназин имеет средний размер частиц от 0,05 до 100 микрон, или от 1 до 30 микрон, или от 5 до 25 микрон.

9. Дозированная форма по аспекту 8, где микронизированный деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{90} от около 10 до около 15 микрон.

10. Дозированная форма по аспекту 8, где микронизированный деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{50} от около 10 до около 20 микрон.

11. Дозированная форма по аспекту 8, где микронизированный деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{10} не более 3 микрон.

12. Дозированная форма по аспекту 8, где микронизированный деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{90} не более 15 микрон, D_{50} от около 10 до около 20 микрон и D_{10} не более 3 микрон.

13. Дозированная форма по любому из аспектов 1-12, где микронизированный деутетрабеназин присутствует независимо в первом количестве микронизированного деутетрабеназина или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина или в количестве для немедленного высвобождения в концентрации 5 масс.% - 80 масс.%, или

10 масс.% - 80 масс.%, или 10 масс.% - 70 масс.%, 20 масс.% - 60 масс.%, 5 масс.% - 30 масс.%, или 50 масс.% - 80 масс.% ядра гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения.

14. Дозированная форма по любому из аспектов 1-13, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент или второй фармацевтически приемлемый эксципиент или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит любое из числа антиоксиданта, связующего вещества, наполнителя, поверхностно-активного вещества, противовспенивающего агента или их комбинации.

15. Дозированная форма по аспекту 14, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент или второй фармацевтически приемлемый эксципиент или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит антиоксидант, который предпочтительно представляет собой водонерастворимый антиоксидант.

16. Дозированная форма по аспекту 15, где водонерастворимый антиоксидант выбран из группы, состоящей из бутилированного гидрокситолуола (БГТ), бутилированного гидроксианизола (БГА), пропилгаллата, 6-этокси-1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина (этоксихина), нордигидрогваяретовой кислоты (НДГК), метабисульфита натрия (МБС), токоферола и их комбинации.

17. Дозированная форма по аспекту 16, где водонерастворимый антиоксидант содержит бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксианизол (БГА) или их комбинацию.

18. Дозированная форма по любому из аспектов 15-17, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или второй фармацевтически приемлемый эксципиент, или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержат водонерастворимый антиоксидант в концентрации 0,1 масс.% - 1,0 масс.% от массы ядра или гранулы для пролонгированного высвобождения, или гранулы для немедленного высвобождения.

19. Дозированная форма по любому из аспектов 14-18, где первый, второй или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения содержит связующее.

20. Дозированная форма по аспекту 19, где связующее включает водорастворимое связующее, водонерастворимое связующее или их комбинации.

21. Дозированная форма по аспекту 20, где связующее представляет собой водорастворимое связующее, которое содержит гидроксипропилцеллюлозу,

гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полимер полиакриловой кислоты, полиэфир, природный или синтетический углеводный полимер или их комбинации.

22. Дозированная форма по аспекту 19 или аспекту 20, где связующее содержит водонерастворимый полимер, который представляет собой кросповидон, коповидон, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, крахмал, натрия крахмалгликолят, коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния, этилцеллюлозу, полимер молочной кислоты, сополимер молочной кислоты и глутаминовой кислоты, поливинилацетат или их комбинации.

23. Дозированная форма по аспекту 20 или аспекту 21, где связующее содержит полиэфир, предпочтительно ПЭГ.

24. Дозированная форма по любому из аспектов 19-23, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или второй фармацевтически приемлемый эксципиент, или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержат связующее в концентрации 0,5-10,0 масс.% от массы ядра или гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения.

25. Дозированная форма по любому из аспектов 14-24, где первый, второй или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения содержит наполнитель, выбранный из группы, состоящей из сахараида, дисахарида, полисахарида, полиспирта, микрокристаллической целлюлозы, натуральной и синтетической камеди, прежелатинизированного крахмала, поливинилпирролидона, производных целлюлозы, двухосновного фосфата кальция, каолина, неорганических солей, карбоната кальция, бикарбоната натрия, карбоната натрия и их комбинаций.

26. Дозированная форма по аспекту 25, где наполнитель содержит микрокристаллическую целлюлозу, сахарид, полиспирт или их комбинацию;

при этом сахарид предпочтительно содержит моногидрат лактозы и при этом полиспирт предпочтительно содержит маннитол.

27. Дозированная форма по аспекту 25 или аспекту 26, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент или второй фармацевтически приемлемый эксципиент или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержат наполнитель в концентрации 5,0-50,0 масс.% от массы ядра или гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения.

28. Дозированная форма по любому из аспектов 14-27, где первый, второй или

фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения содержит поверхностно-активное вещество.

29. Дозированная форма по аспекту 28, где поверхностно-активное вещество включает лаурилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, лауретсульфат натрия, докузат натрия, полисорбат, твин, полиоксиэтилен-15-гидроксистеарат, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, полиоксиэтиленстеараты, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленалкил, простые эфиры, полиоксиэтиленнонилфеноловый эфир или их комбинации.

30. Дозированная форма по аспекту 28 или аспекту 29, где в первом фармацевтически приемлемом эксципиенте второй фармацевтически приемлемый эксципиент или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит поверхностно-активное вещество в концентрации 2,0 масс.% - 12,0 масс.% от массы ядра или гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения.

31. Дозированная форма по любому из аспектов 14-30, где первый, второй или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения содержит противовспенивающий агент.

32. Дозированная форма по аспекту 31, где противовспенивающий агент содержит нерастворимые масла, полидиметилсилоксаны и другие силиконы, некоторые спирты, стеараты, гликоли и их комбинации, предпочтительно симетикон, диметикон, тилактазу или масло перечной мяты.

33. Дозированная форма по аспекту 31 или аспекту 32, где первый фармацевтически приемлемый эксципиент, второй фармацевтически приемлемый эксципиент или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержат противовспенивающий агент в концентрации 0,3 масс.% - 3,0 масс.% от массы ядра или гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения.

34. Дозированная форма по любому из предыдущих аспектов, где гранула для пролонгированного высвобождения содержит первое и необязательно второе рН-независимое полимерное покрытие, покрывающее ядро.

35. Дозированная форма по аспекту 34, где первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие независимо содержит ацетат целлюлозы, смесь ацетатов целлюлозы, ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль, этилцеллюлозу или смесь этилцеллюлозы и полиэтиленгликоля.

36. Дозированная форма по аспекту 35, где первое и/или второе рН-

независимое полимерное покрытие содержит ацетат целлюлозы.

37. Дозированная форма по аспекту 36, где первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие содержит смесь ацетата целлюлозы NF 398-10 и ацетата целлюлозы 320S.

38. Дозированная форма по любому из аспектов 34-37, где рН-независимое полимерное покрытие содержит смесь этилцеллюлозы и полиэтиленгликоля.

39. Дозированная форма по любому из аспектов 1-33, где гранулы для пролонгированного высвобождения содержат первое и необязательно второе рН-зависимое полимерное покрытие, покрывающее ядро.

40. Дозированная форма по любому из аспектов 34-38, где гранулы для пролонгированного высвобождения содержат первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие, покрывающее первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие.

41. Дозированная форма по аспекту 39 или аспекту 40, где первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие составлено так, чтобы растворяться при рН около 5,0-7,0.

42. Дозированная форма по аспекту 41, где первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ФГПМЦ), альгинаты, карбоксиметилцеллюлозу или их комбинацию.

43. Дозированная форма по аспекту 42, где первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

44. Дозированная форма по аспекту 39 или аспекту 40, где первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие составлено таким образом, чтобы растворяться при рН выше 7,0.

45. Дозированная форма по аспекту 44, где первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие содержит фталат ацетата целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, рН-чувствительный сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, полиэфир, шеллак или их комбинации.

46. Дозированная форма по аспекту 45, где первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата.

47. Дозированная форма по любому из аспектов 34-46, где первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие или первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие дополнительно содержит фармацевтически приемлемый пластификатор.

48. Дозированная форма по аспекту 47, где пластификатор содержит триэтилцитрат (ТЭЦ), триацетин, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, глицерин, полиэтиленгликоль, монометилловый эфир полиэтиленгликоля, пропиленгликоль, раствор сорбитсорбитана, касторовое масло, диацетилированные моноглицериды, дибутилсебацинаты, диэтилфталат или их комбинации.

49. Дозированная форма по аспекту 48, где пластификатор содержит триэтилцитрат.

50. Дозированная форма по любому из аспектов 34-49, где первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие или первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие присутствует в грануле для пролонгированного высвобождения в концентрации 15,0 масс.% – 50,0 масс.% от массы гранулы для пролонгированного высвобождения.

51. Дозированная форма по любому из аспектов 34-49, где рН-независимое полимерное покрытие или рН-зависимое полимерное покрытие присутствует на грануле для пролонгированного высвобождения в концентрации 20,0 масс.% - 40,0 масс.% от массы гранулы для пролонгированного высвобождения.

52. Дозированная форма по любому из предыдущих аспектов, где дозированная форма содержит в общей сложности 6-72 мг микронизированного деутетрабеназина.

53. Дозированная форма по аспекту 52, где дозированная форма содержит в общей сложности 6 мг, или 12 мг, или 18 мг, или 24 мг, или 30 мг, или 36 мг, или 42 мг, или 48 мг микронизированного деутетрабеназина.

54. Дозированная форма по любому из аспектов 1-4 или 8-53, состоящая по существу из множества гранул для пролонгированного высвобождения.

55. Дозированная форма по аспекту 54, где множество гранул для пролонгированного высвобождения включает:

а) ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, где фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, включающее гидроксипропилцеллюлозу, противопенивающий агент, включающий симетикон, наполнитель, включающий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия и их смеси, и поверхностно-активное вещество, включающее лаурилсульфат натрия;

б) первое рН-независимое полимерное покрытие, покрывающее ядро, и необязательно дополнительно содержащее

с) покрытие из второго количества микронизированного деутетрабеназина и

второго фармацевтически приемлемого эксципиента, покрывающее первое рН-независимое полимерное покрытие, и необязательно дополнительно содержащее

d) второе рН-независимое полимерное покрытие, покрывающее покрытие из второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента, и необязательно дополнительно содержащее

e) оболочку капсулы или фармацевтическую упаковку-саше.

56. Дозированная форма по аспекту 55, где ядро содержит а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или b) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом.

57. Дозированная форма по аспекту 55 или аспекту 56, где первое и/или второе количество рН-независимого полимерного покрытия независимо содержит этилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и триацетин, необязательно дополнительно содержащую повидон.

58. Дозированная форма по аспекту 55 или аспекту 56, в которой первое и/или второе количество рН-независимого полимерного покрытия содержит ацетат целлюлозы и необязательно дополнительно содержит полиэтиленгликоль.

59. Дозированная форма по любому из аспектов 1-53, содержащая множество гранул для пролонгированного высвобождения и дополнительно содержащая множество гранул для немедленного высвобождения, причем гранулы для немедленного высвобождения содержат а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащую первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент или b) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом.

60. Дозированная форма по аспекту 59, где множество гранул для пролонгированного высвобождения включает:

а) ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, где фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, включающее гидроксипропилцеллюлозу,

противовспенивающий агент, включающий симетикон, наполнитель, включающий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия и их смеси, и поверхностно-активное вещество, включающее лаурилсульфат натрия;

b) первое количество рН-зависимого полимерного покрытия, покрывающего ядро, и необязательно дополнительно содержащее

c) покрытие из второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента, покрывающее первое количество рН-зависимого полимерного покрытия, и необязательно дополнительно содержащее

d) второе количество рН-зависимого полимерного покрытия, покрывающего покрытие из второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента, и необязательно дополнительно содержащее

e) оболочку капсулы или фармацевтическую упаковку-саше.

61. Дозированная форма по аспекту 60, где ядро содержит а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или b) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом.

62. Дозированная форма по аспекту 60 или аспекту 61, где первое и/или второе количество рН-зависимого полимерного покрытия включает сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ФГПМЦ), альгинаты, карбоксиметилцеллюлозу или их комбинации.

63. Дозированная форма по аспекту 62, где первое и/или второе количество рН-зависимого полимерного покрытия включает сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

64. Дозированная форма по аспекту 61 или аспекту 62, где первое и/или второе количество рН-зависимого полимерного покрытия включает ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, рН-чувствительный сополимер метакриловой кислоты-метилметакрилата, полиэфир, шеллак или их комбинации.

65. Дозированная форма по аспекту 64, где первое и/или второе количество рН-зависимого полимерного покрытия включает сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата.

66. Дозированная форма Аспекта 59, содержащая множество гранул для пролонгированного высвобождения Аспекта 61 или Аспекта 62.

67. Дозированная форма Аспекта 59, содержащая множество гранул для пролонгированного высвобождения Аспекта 63 или Аспекта 64.

68. Дозированная форма по аспекту 59, включающая множество гранул для пролонгированного высвобождения по аспекту 61 или аспекту 62, и дополнительно включающая множество гранул для пролонгированного высвобождения по Аспекту 63 или Аспекту 64.

69. Дозированная форма по любому из предыдущих аспектов в форме капсулы или фармацевтической упаковки-саше.

70. Дозированная форма по любому из аспектов 1-69, где около 50% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 7 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, pH 7,2.

71. Дозированная форма по любому из аспектов 1-70 для применения при лечении расстройства, опосредованного VMAT2.

72. Способ лечения расстройства, опосредованного VMAT2, включающий пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозированной формы для контролируемого высвобождения по любому из аспектов 1-70.

73. Дозированная форма по аспекту 71 или способ по аспекту 72, где расстройство, опосредованное VMAT2, представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство.

74. Дозированная форма или способ согласно аспекту 73, где гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой хроническое гиперкинетическое двигательное расстройство.

75. Дозированная форма или способ согласно аспекту 74, где хроническое гиперкинетическое двигательное расстройство выбрано из хорей, связанной с болезнью Гентингтона, поздней дискинезии и дискинезии при церебральном параличе.

76. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где введение однократной дозы пероральной дозированной формы, содержащей 6 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое AUC_{0-беск} от около 90000 до 142750 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое C_{макс} менее, чем около 4600 пг/мл.

77. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где введение однократной дозы пероральной дозированной формы, содержащей 12 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме крови, который включает среднее

геометрическое AUC₀-беск от около 180000 до 285500 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое C_{макс} менее, чем около 9200 пг/мл.

78. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где однократное введение пероральной дозированной формы, содержащей 24 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое AUC₀-беск от около 360 000 до 571 000 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое C_{макс} менее, чем около 18 400 пг/мл.

79. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где введение однократной дозы пероральной дозированной формы, содержащей 36 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое AUC₀-беск от около 540 000 до 856 500 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое C_{макс} менее, чем около 27 600 пг/мл.

80. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где введение однократной дозы пероральной дозированной формы, содержащей 48 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое AUC₀-беск от около 720 000 до 1 142 000 ч*пг/мл и/или среднее геометрическое C_{макс} менее, чем около 36 800 пг/мл.

81. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где введение пероральной дозированной формы, содержащей 6 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме крови, который включает среднее геометрическое AUC₀-24 от около 102 500 до 200 000 ч*пг/мл в равновесном состоянии и/или среднее C_{макс} менее, чем около 10 000 пг/мл в равновесном состоянии.

82. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где введение пероральной дозированной формы, содержащей 12 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое AUC₀-24ч от около 205 000 до 400 000 ч*пг/мл в равновесном состоянии и/или среднее C_{макс} менее, чем около 20 000 пг/мл в равновесном состоянии.

83. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где введение пероральной дозированной формы, содержащей 24 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α - и β -

дигидродеутетрабеназина в плазме крови, который включает среднее геометрическое AUC₀₋₂₄ от около 400 000 до 800 000 ч*пг/мл в равновесном состоянии и/или среднее C_{макс} менее, чем около 40 000 пг/мл в равновесном состоянии.

84. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где введение пероральной дозированной формы, содержащей 36 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α- и β-дигидродеутетрабеназина в плазме крови, который включает среднее геометрическое AUC₀₋₂₄ от около 615 000 до 1 200 000 ч*пг/мл в равновесном состоянии и/или среднее C_{макс} менее, чем около 60 000 пг/мл в равновесном состоянии.

85. Дозированная форма или способ по любому из аспектов 71-75, где введение пероральной дозированной формы, содержащей 48 мг микронизированного деутетрабеназина, обеспечивает *in vivo* профиль общего содержания α- и β-дигидродеутетрабеназина в плазме крови, который включает среднее геометрическое AUC₀₋₂₄ от около 800 000 до 1 600 000 ч*пг/мл в равновесном состоянии и/или среднее C_{макс} менее, чем около 80 000 пг/мл в равновесном состоянии.

86. Способ изготовления ядра гранул для пролонгированного высвобождения по любому из аспектов 1-70 или гранул для немедленного высвобождения по любому из аспектов 5-70, включающий стадии:

а) обеспечения дисперсии первого количества микронизированного деутетрабеназина с первым фармацевтически приемлемым эксципиентом, причем фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, связующее, противовспенивающий агент, наполнитель и поверхностно-активное вещество;

б) формирования гранул для немедленного высвобождения, таблетки для немедленного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения из дисперсии а), или покрытия инертной частицы дисперсией а);

тем самым создавая гранулы для немедленного высвобождения или ядро гранул для пролонгированного высвобождения, соответственно.

87. Способ производства гранул для пролонгированного высвобождения по любому из аспектов 1-70, включающий стадии:

а) обеспечения ядра, где ядро содержит гранулы для немедленного высвобождения, таблетку для немедленного высвобождения или гранулу для немедленного высвобождения, содержащую дисперсию первого количества микронизированного деутетрабеназина и первого фармацевтически приемлемого эксципиента, или инертную частицу, покрытую дисперсией первого количества микронизированного деутетрабеназина и первого фармацевтически приемлемого

эксципиента;

b) покрытия ядра а) первым слоем, выбранным из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия и рН-зависимого полимерного покрытия;

c) необязательно дополнительного покрытия первого покрытия покрытием из второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента;

d) необязательно дальнейшее покрытие гранул с) вторым слоем, выбранным из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия и рН-зависимого полимерного покрытия

с получением тем самым гранул для пролонгированного высвобождения.

88. Способ по аспекту 87, где способ подготовки ядра включает стадии:

a) обеспечения дисперсии первого количества микронизированного деутетрабеназина с первым фармацевтически приемлемым эксципиентом, причем фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, связующее, противовспенивающий агент, наполнитель и поверхностно-активное вещество;

b) формирования гранул для немедленного высвобождения, таблетки для немедленного высвобождения или таблетки для немедленного высвобождения из дисперсии а), или покрытия инертной частицы дисперсией а);

тем самым создавая гранулы для немедленного высвобождения или ядро гранул для пролонгированного высвобождения, соответственно.

89. Способ по любому из аспектов 86-88, где фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, содержащий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, содержащее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент, содержащий симетикон, наполнитель, содержащий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия и их смеси, а также поверхностно-активное вещество, содержащее лаурилсульфат натрия.

90. Способ по любому из аспектов 86-89, дополнительно включающий покрытие гранул для пролонгированного высвобождения пленочным покрытием, содержащим смесь гидрофильных и гидрофобных полимеров.

91. Способ по аспекту 90, где гидрофильный полимер содержит полиакриловую кислоту, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, альгиновую кислоту и ее соли, хитозан, каррагинан, гуммиарабик, гуаровую камедь, агар-агар, желатин, ксантан, камедь бобов рожкового дерева, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу,

гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, крахмалы и их комбинации.

92. Способ по аспекту 90, где гидрофобный полимер содержит этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, ацетатбутират целлюлозы, шеллак, сополимеры метакрилата и акрилата (энтеросолюбильные и неэнтеросолюбильные), поли(молочную кислоту), поли(лактид-когликоид), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поли(винилацетат) и их комбинации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная дозированная форма для контролируемого высвобождения для введения деутетрабеназина два раза в день, содержащая множество гранул для пролонгированного высвобождения; при этом гранулы для пролонгированного высвобождения содержат

ядро, содержащее

первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, и

дополнительно включающие первое покрытие, выбранное из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным покрытием.

2. Дозированная форма по п. 1, отличающаяся тем, что ядро содержит

а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или

б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом.

3. Дозированная форма по п. 1 или 2, где гранулы для пролонгированного высвобождения дополнительно покрыты вторым количеством микронизированного деутетрабеназина и вторым фармацевтически приемлемым эксципиентом поверх первого покрытия.

4. Дозированная форма по п. 3, где гранулы для пролонгированного высвобождения дополнительно покрыты вторым слоем, выбранным из рН-независимого полимерного покрытия, рН-зависимого полимерного покрытия или рН-независимого полимерного покрытия, дополнительно покрытого рН-зависимым полимерным покрытием поверх второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента.

5. Дозированная форма по любому из пп. 1-4, дополнительно содержащая множество гранул для немедленного высвобождения; при этом множество гранул для немедленного высвобождения включает

а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллеты для немедленного высвобождения или таблетки для немедленного высвобождения, содержащие микронизированный деутетрабеназин для немедленного высвобождения и

фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения, или

б) инертную частицу, покрытую микронизированным деутетрабеназином для немедленного высвобождения и фармацевтически приемлемым эксципиентом для немедленного высвобождения.

6. Дозированная форма по любому из аспектов 1-5, отличающаяся тем, что первое количество микронизированного деутетрабеназина и/или фармацевтически приемлемого эксципиента и второе количество микронизированного деутетрабеназина и/или фармацевтически приемлемого эксципиента и количество микронизированного деутетрабеназина для немедленного высвобождения и/или фармацевтически приемлемого эксципиента для немедленного высвобождения являются идентичными, или

где первое количество деутетрабеназина и/или фармацевтически приемлемого эксципиента и второе количество микронизированного деутетрабеназина и/или фармацевтически приемлемого эксципиента и количество микронизированного деутетрабеназина для немедленного высвобождения и/или фармацевтически приемлемого эксципиента для немедленного высвобождения являются различными.

7. Дозированная форма по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый эксципиент в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте, втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте и количестве микронизированного деутетрабеназина для немедленного высвобождения и фармацевтически приемлемого эксципиента для немедленного высвобождения являются идентичными или

где фармацевтически приемлемый эксципиент в первом количестве микронизированного деутетрабеназина и первом фармацевтически приемлемом эксципиенте и втором количестве микронизированного деутетрабеназина и втором фармацевтически приемлемом эксципиенте и количество микронизированного деутетрабеназина для немедленного высвобождения и фармацевтически приемлемого эксципиента для немедленного высвобождения являются различными.

8. Дозированная форма по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что микронизированный деутетрабеназин имеет средний размер частиц от 0,05 до 100 микрон, или от 1 до 30 микрон, или от 5 до 25 микрон.

9. Дозированная форма по п. 8, отличающаяся тем, что микронизированный деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{90} от около 10 до около 15 микрон.

10. Дозированная форма по п. 8, отличающаяся тем, что микронизированный

деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{50} от около 10 до около 20 микрон.

11. Дозированная форма по п. 8, отличающаяся тем, что микронизированный деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{10} не более 3 микрон.

12. Дозированная форма по п. 8, отличающаяся тем, что микронизированный деутетрабеназин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся D_{90} не более 15 микрон, D_{50} от около 10 до около 20 микрон и D_{10} не более 3 микрон.

13. Дозированная форма по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что микронизированный деутетрабеназин присутствует независимо в первом количестве микронизированного деутетрабеназина или во втором количестве микронизированного деутетрабеназина или в количестве для немедленного высвобождения в концентрации 5 масс.% - 80 масс.%, или 10 масс.% - 80 масс.%, или 10 масс.% - 70 масс.%, 20 масс.% - 60 масс.%, 5 масс.% - 30 масс.%, или 50 масс.% - 80 масс.% ядра гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения.

14. Дозированная форма по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что первый фармацевтически приемлемый эксципиент или второй фармацевтически приемлемый эксципиент или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит любое из антиоксиданта, связующего вещества, наполнителя, поверхностно-активного вещества, противовспенивающего агента или их комбинации.

15. Дозированная форма по п. 14, отличающаяся тем, что первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или второй фармацевтически приемлемый эксципиент, или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержат водонерастворимый антиоксидант в концентрации 0,1-1,0 масс.% от массы ядра гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения.

16. Дозированная форма по любому из пп. 14-15, отличающаяся тем, что первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или второй фармацевтически приемлемый эксципиент, или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержат связующее в концентрации 0,5-10,0 масс.% от массы ядра гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения.

17. Дозированная форма по любому из пп. 14-16, отличающаяся тем, что первый, второй или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного

высвобождения содержит наполнитель, выбранный из группы, состоящей из сахара, дисахарида, полисахарида, полиспирта, микрокристаллической целлюлозы, натуральной и синтетической камеди, прежелатинизированного крахмала, поливинилпирролидона, производных целлюлозы, двухосновного фосфата кальция, каолина, неорганических солей, карбоната кальция, бикарбоната натрия, карбоната натрия и их комбинаций.

18. Дозированная форма по п. 17, отличающаяся тем, что наполнитель содержит микрокристаллическую целлюлозу, сахарид, полиспирт или их комбинацию;

при этом сахарид предпочтительно содержит моногидрат лактозы и при этом полиспирт предпочтительно содержит маннитол.

19. Дозированная форма по п. 17 или 18, отличающаяся тем, что первый фармацевтически приемлемый эксципиент или второй фармацевтически приемлемый эксципиент или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержат наполнитель в концентрации 5,0-50,0 масс.% от массы ядра или гранулы для пролонгированного высвобождения или гранулы для немедленного высвобождения.

20. Дозированная форма по любому из пп. 14-19, отличающаяся тем, что первый, второй или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения содержит поверхностно-активное вещество.

21. Дозированная форма по п. 20, отличающаяся тем, что в первом фармацевтически приемлемом эксципиенте второй фармацевтически приемлемый эксципиент или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения независимо содержит поверхностно-активное вещество в концентрации 2,0-12,0 масс.% от массы ядра, или гранулы для пролонгированного высвобождения, или гранулы для немедленного высвобождения.

22. Дозированная форма по любому из пп. 14-21, отличающаяся тем, что первый, второй или фармацевтически приемлемый эксципиент для немедленного высвобождения содержит противовспенивающий агент.

23. Дозированная форма по любому из предшествующих пп., отличающаяся тем, что гранулы для пролонгированного высвобождения содержат первое и необязательно второе рН-независимое полимерное покрытие, покрывающее ядро.

24. Дозированная форма по любому из предшествующих пп., отличающаяся тем, что гранулы для пролонгированного высвобождения содержат первое и необязательно второе рН-зависимое полимерное покрытие, покрывающее ядро.

25. Дозированная форма по п. 24, отличающаяся тем, что гранулы для пролонгированного высвобождения содержат первое и/или второе рН-зависимое

полимерное покрытие, покрывающее первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие.

26. Дозированная форма по п. 24 или 25, отличающаяся тем, что первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие составлено так, чтобы растворяться при рН около 5,0-7,0.

27. Дозированная форма по п. 26, отличающаяся тем, что первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ФГПМЦ), альгинаты, карбоксиметилцеллюлозу или их комбинацию, предпочтительно сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

28. Дозированная форма по п. 24 или п. 25, отличающаяся тем, что первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие составлено так, чтобы растворяться при рН выше 7,0.

29. Дозированная форма по п. 28, отличающаяся тем, что первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие содержит ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, рН-чувствительный сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, полиэфир, шеллак, или их комбинации, предпочтительно сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата.

30. Дозированная форма по любому из пп. 23-29, отличающаяся тем, что первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие или первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие дополнительно содержит фармацевтически приемлемый пластификатор.

31. Дозированная форма по любому из пп. 23-30, отличающаяся тем, что первое и/или второе рН-независимое полимерное покрытие или первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие присутствует в грануле для пролонгированного высвобождения в концентрации 15,0 масс.% – 50,0 масс.% от массы гранулы для пролонгированного высвобождения.

32. Дозированная форма по любому из пп. 23-31, отличающаяся тем, что рН-независимое полимерное покрытие или рН-зависимое полимерное покрытие присутствует на грануле для пролонгированного высвобождения в концентрации 20,0 масс.% - 40,0 масс.% от массы гранулы для пролонгированного высвобождения.

33. Дозированная форма по любому из предшествующих пп., отличающаяся тем, что дозированная форма содержит в общей сложности 6-72 мг микронизированного деутетрабеназина, предпочтительно всего 6 мг, или 12 мг, или 18 мг, или 24 мг, или 30 мг,

или 36 мг, или 42 мг, или 48 мг микронизированного деутетрабеназина.

34. Дозированная форма по любому из пп. 1-4 или 8-33, состоящая по существу из множества гранул для пролонгированного высвобождения.

35. Дозированная форма по п. 34, отличающаяся тем, что множество гранул для пролонгированного высвобождения включает:

а) ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, где фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, включающее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент, включающий симетикон, наполнитель, включающий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия и их смеси, и поверхностно-активное вещество, включающее лаурилсульфат натрия;

б) первое рН-независимое полимерное покрытие, покрывающее ядро, и необязательно дополнительно содержащее

с) покрытие из второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента, покрывающее первое рН-независимое полимерное покрытие, и необязательно дополнительно содержащее

д) второе рН-независимое полимерное покрытие, покрывающее покрытие из второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента, и необязательно дополнительно содержащее

е) оболочку капсулы или фармацевтическую упаковку-саше.

36. Дозированная форма по п. 35, отличающаяся тем, что ядро содержит а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом.

37. Дозированная форма по п. 35 или 36, отличающаяся тем, что первое и/или второе количество рН-независимого полимерного покрытия независимо содержит этилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и триацетин, необязательно дополнительно содержащую повидон.

38. Дозированная форма по п. 35 или п. 36, отличающаяся тем, что первое и/или второе количество рН-независимого полимерного покрытия содержит ацетат целлюлозы и

необязательно дополнительно содержит полиэтиленгликоль.

39. Дозированная форма по любому из пп. 1-38, содержащая множество гранул для пролонгированного высвобождения и дополнительно содержащая множество гранул для немедленного высвобождения, причем гранулы для немедленного высвобождения содержат а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент или б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым эксципиентом.

40. Дозированная форма по п. 39, отличающаяся тем, что множество гранул для пролонгированного высвобождения включает:

а) ядро, содержащее первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, где фармацевтически приемлемый эксципиент содержит: антиоксидант, включающий бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол NF, водорастворимое связующее, включающее гидроксипропилцеллюлозу, противовспенивающий агент, включающий симетикон, наполнитель, включающий моногидрат лактозы, маннитол, бикарбонат натрия и их смеси, и поверхностно-активное вещество, включающее лаурилсульфат натрия;

б) первое количество рН-зависимого полимерного покрытия, покрывающего ядро, и необязательно дополнительно содержащее

с) покрытие из второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента, покрывающее первое количество рН-зависимого полимерного покрытия, и необязательно дополнительно содержащее

д) второе количество рН-зависимого полимерного покрытия, покрывающего покрытие из второго количества микронизированного деутетрабеназина и второго фармацевтически приемлемого эксципиента, и необязательно дополнительно содержащее

е) оболочку капсулы или фармацевтическую упаковку-саше.

41. Дозированная форма по п. 40, отличающаяся тем, что ядро содержит а) гранулы для немедленного высвобождения, пеллету для немедленного высвобождения или таблетку для немедленного высвобождения, содержащие первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент, или б) инертную частицу, покрытую первым количеством микронизированного деутетрабеназина и первым фармацевтически приемлемым

эксципиентом.

42. Дозированная форма по п. 40 или 41, отличающаяся тем, что первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦФ), альгинаты, карбоксиметилцеллюлозу или их комбинации.

43. Дозированная форма по п. 42, отличающаяся тем, что первое и/или второе рН-зависимое полимерное покрытие содержит сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата.

44. Дозированная форма по п. 42 или 43, отличающаяся тем, что первое и/или второе количество рН-зависимого полимерного покрытия включает ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, рН-чувствительный сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, полиэфир, шеллак или их комбинации.

45. Дозированная форма по п. 44, отличающаяся тем, что первое и/или второе количество рН-зависимого полимерного покрытия содержит сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата.

46. Дозированная форма по п. 40, содержащая множество гранул для пролонгированного высвобождения по п. 42 или п. 43.

47. Дозированная форма по п. 40, содержащая множество гранул для пролонгированного высвобождения по п. 44 или п. 45.

48. Дозированная форма по п. 40, содержащая множество гранул для пролонгированного высвобождения по пп. 42 или 43, и дополнительно включающая множество гранул для пролонгированного высвобождения по п. 44 или п. 45.

49. Дозированная форма по любому из предшествующих пп. в виде капсулы или фармацевтического саше.

50. Дозированная форма по любому из пп. 1-49, отличающаяся тем, что около 50% микронизированного деутетрабеназина высвобождается в течение 4 часов, как измерено с помощью прибора для испытания растворения USPIII, рН 7,2.

51. Дозированная форма по любому из пп. 1-50 для применения при лечении расстройства, опосредованного VMAT2.

52. Способ лечения расстройства, опосредованного VMAT2, включающий пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, дозированной формы с контролируемым высвобождением по любому из пп. 1-51.

53. Дозированная форма по п. 51 или способ по п. 52, отличающиеся тем, что

расстройство, опосредованное VMAT2, представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство.

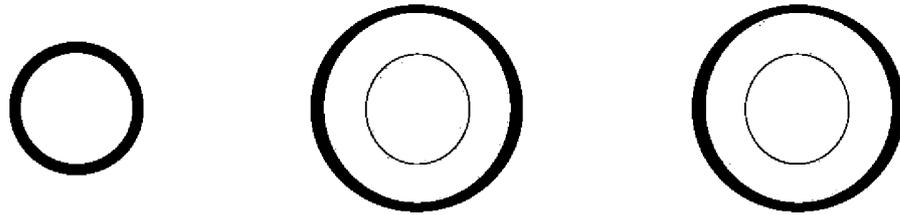
54. Дозированная форма или способ по п. 53, отличающиеся тем, что гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой хроническое гиперкинетическое двигательное расстройство.

55. Дозированная форма или способ по п. 54, отличающиеся тем, что хроническое гиперкинетическое двигательное расстройство выбрано из хорей, связанной с болезнью Гентингтона, поздней дискинезии и дискинезии при церебральном параличе.

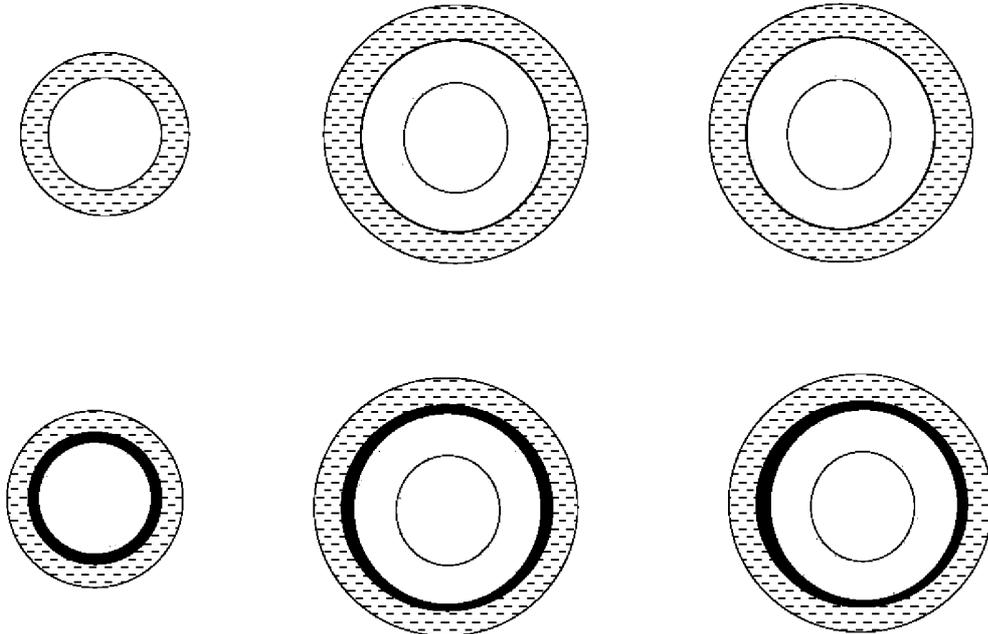
Фиг. 1А: Множество ядер/гранул для немедленного высвобождения, содержащих первое количество микронизированного деутетрабеназина и первый фармацевтически приемлемый эксципиент



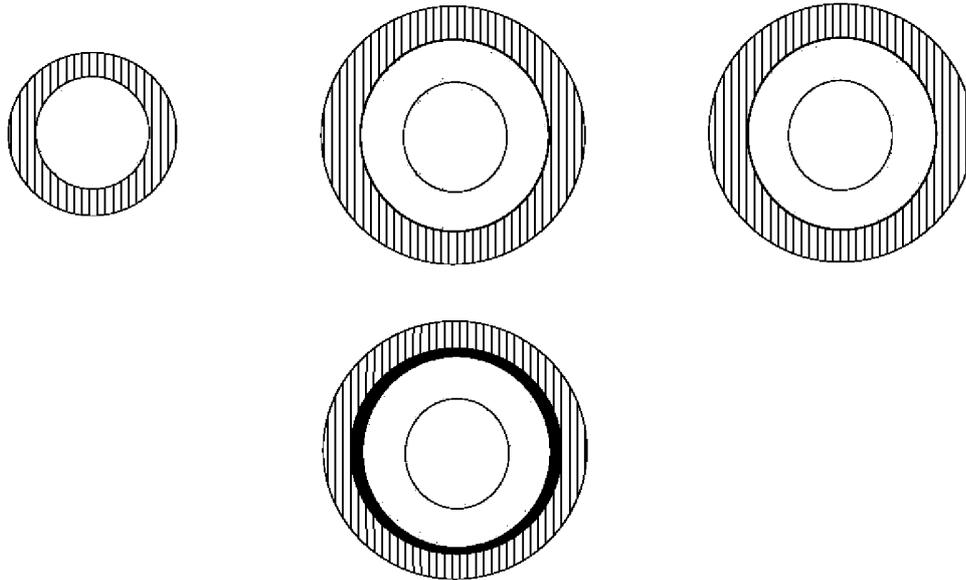
Фиг. 1В: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-независимое покрытие



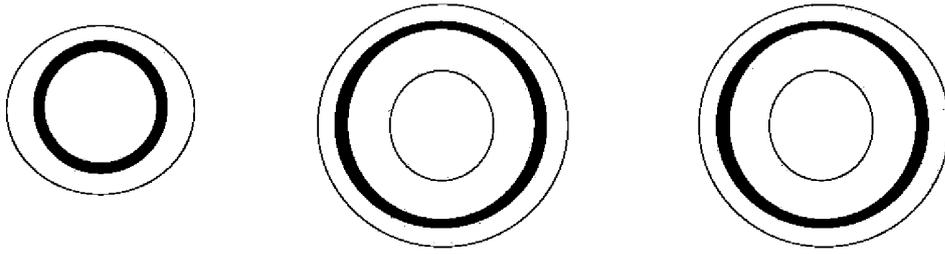
Фиг. 1С: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0)



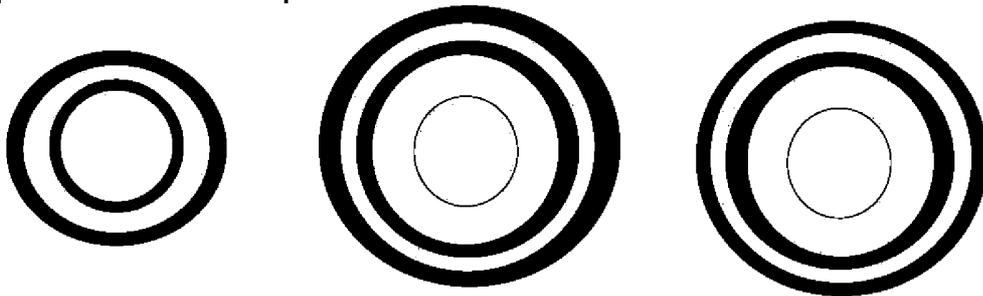
**Фиг. 1D: Множества гранул для пролонгированного высвобождения,
первое рН-зависимое покрытие (рН>7,0)**



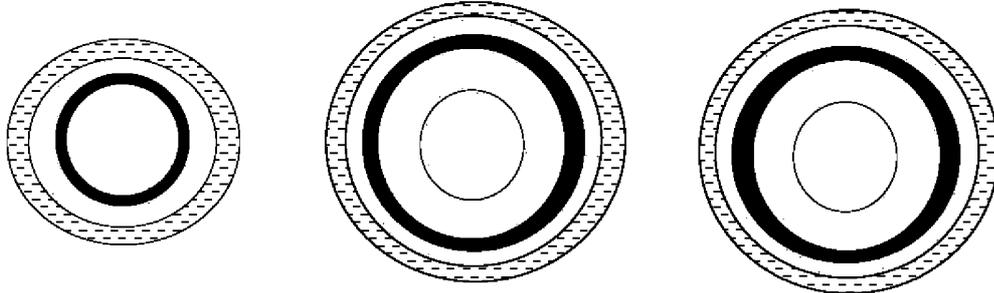
Фиг. 1Е: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-независимое покрытие, второе покрытие для немедленного высвобождения



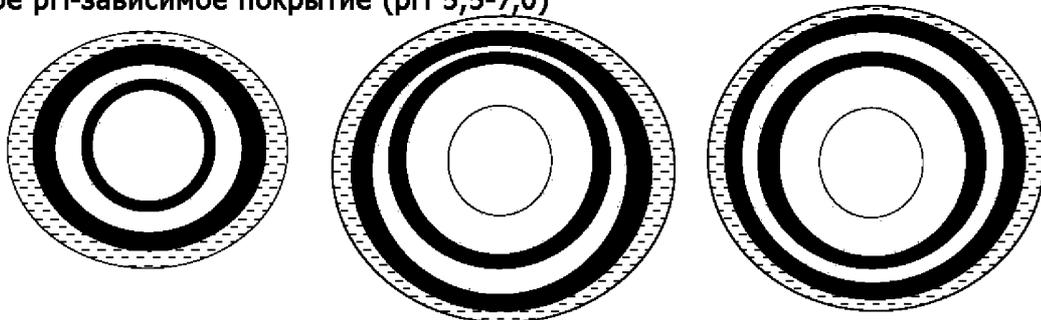
Фиг. 1F: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-независимое покрытие, второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-независимое покрытие



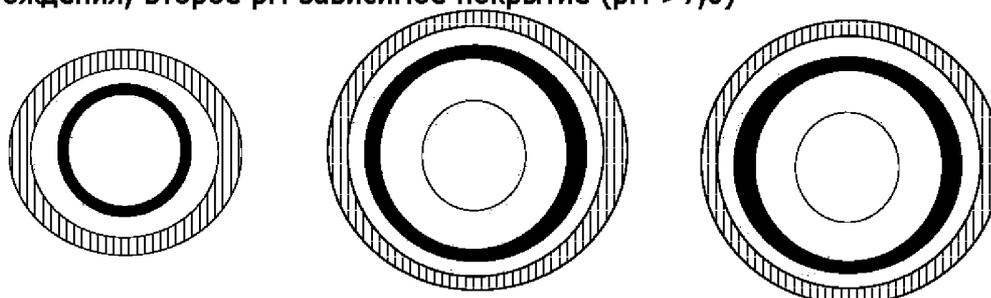
Фиг. 1Ga: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-независимое покрытие, второе покрытие для второго немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0)



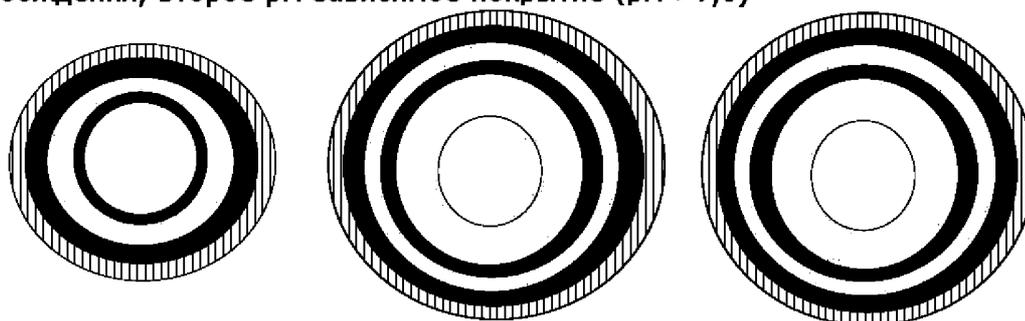
Фиг. 1Gb: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-независимое покрытие, второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0)



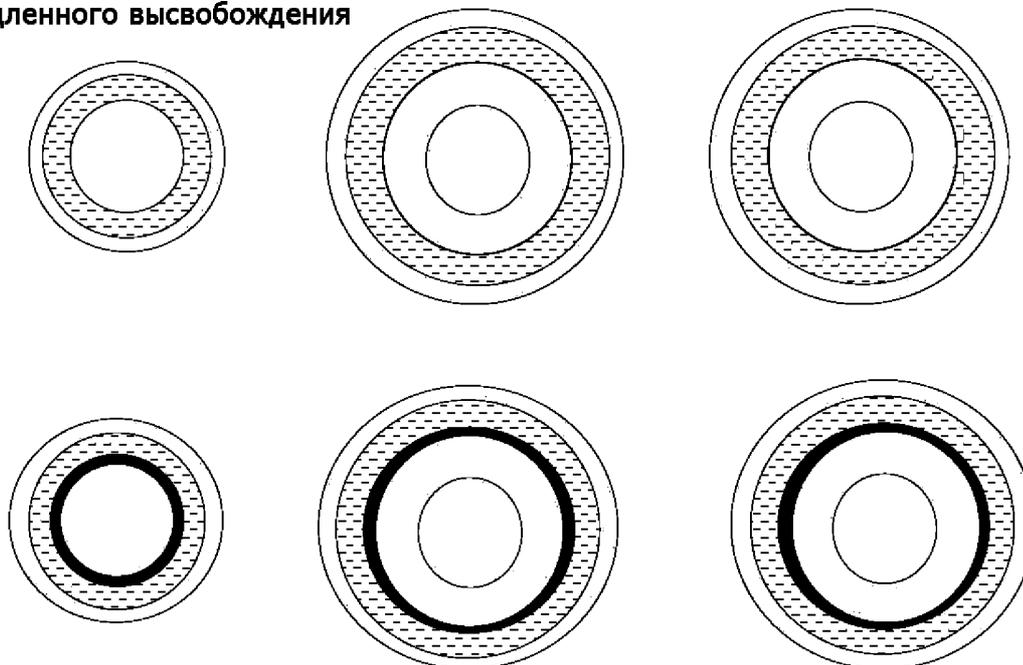
Фиг. 1На: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-независимое покрытие, второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие ($\text{pH} > 7,0$)



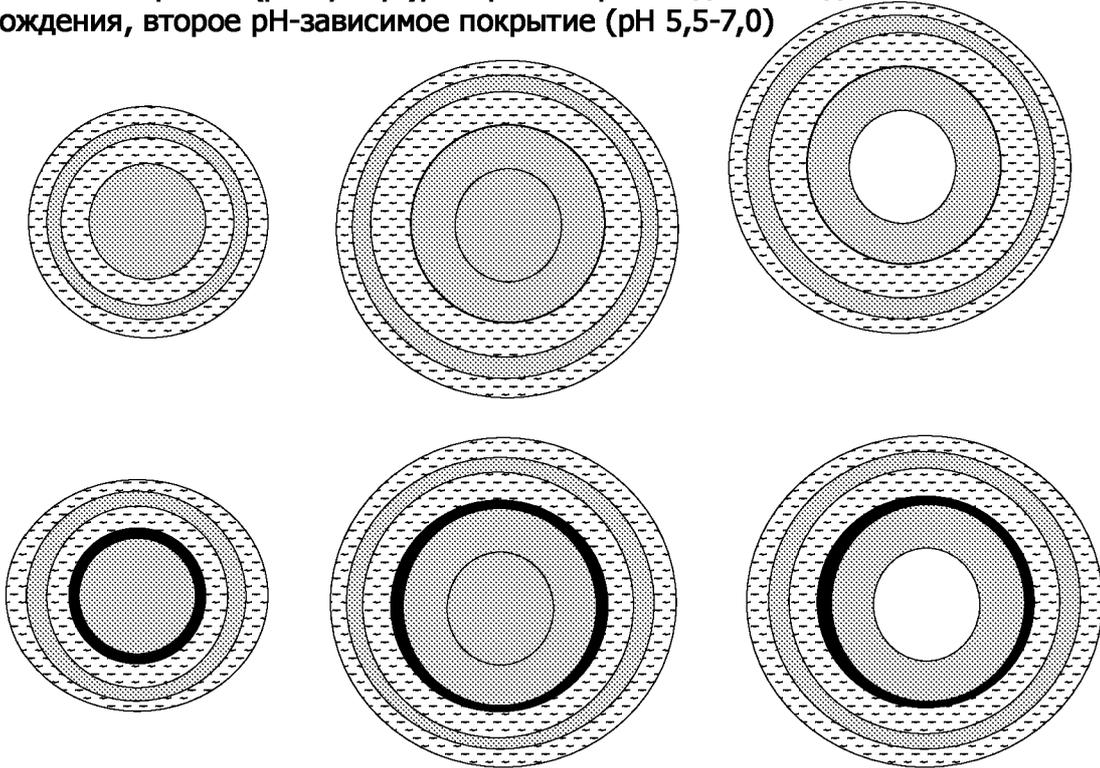
Фиг. 1Нб: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-независимое покрытие, второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие ($\text{pH} > 7,0$)



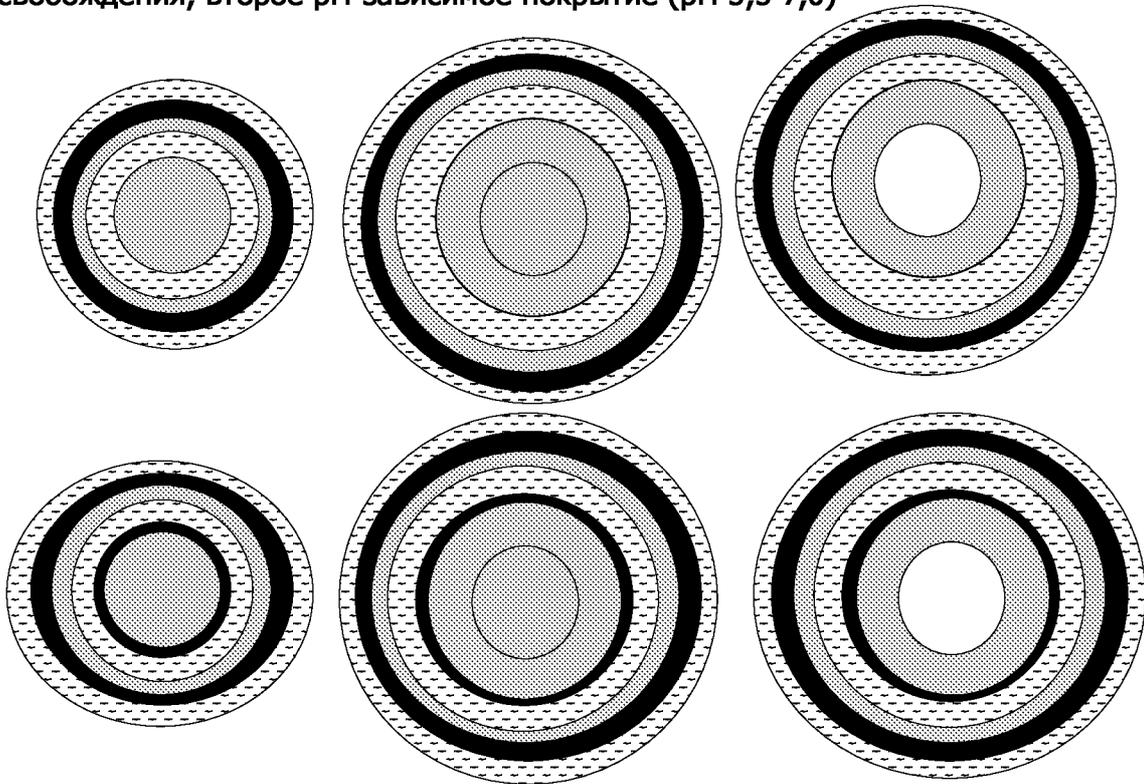
Фиг. 1И: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие ($\text{pH} 5,5-7,0$), второе покрытие для немедленного высвобождения



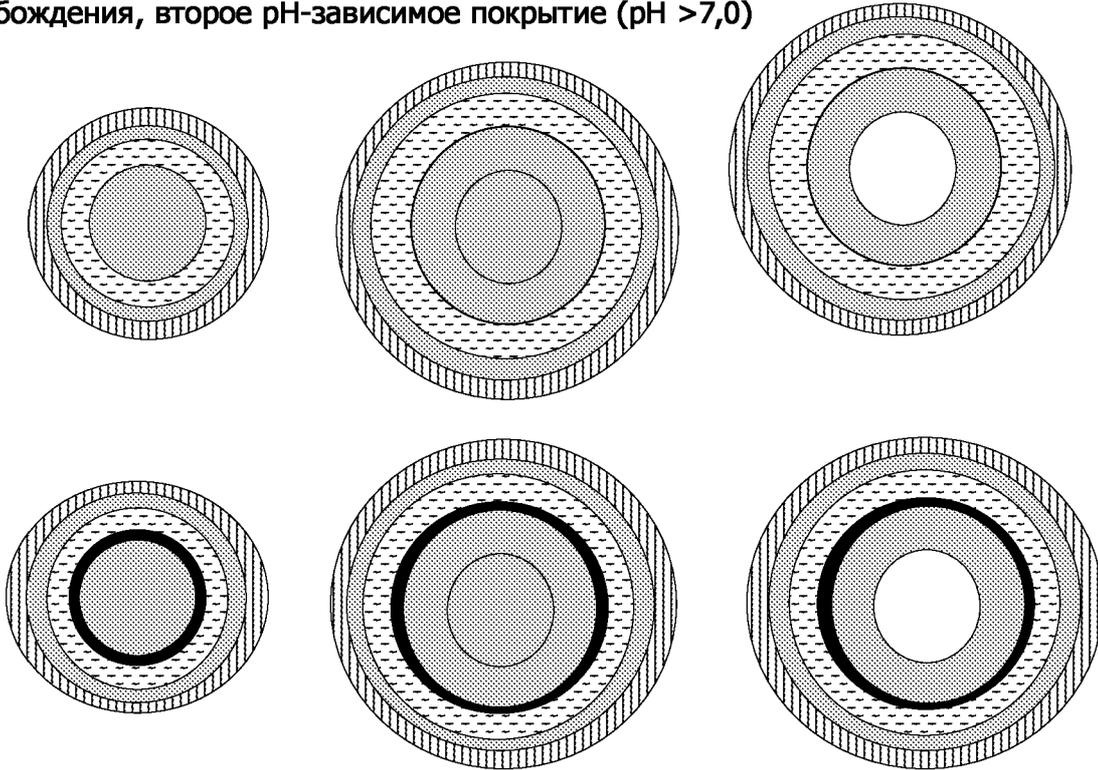
Фиг. 1Ja: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0)



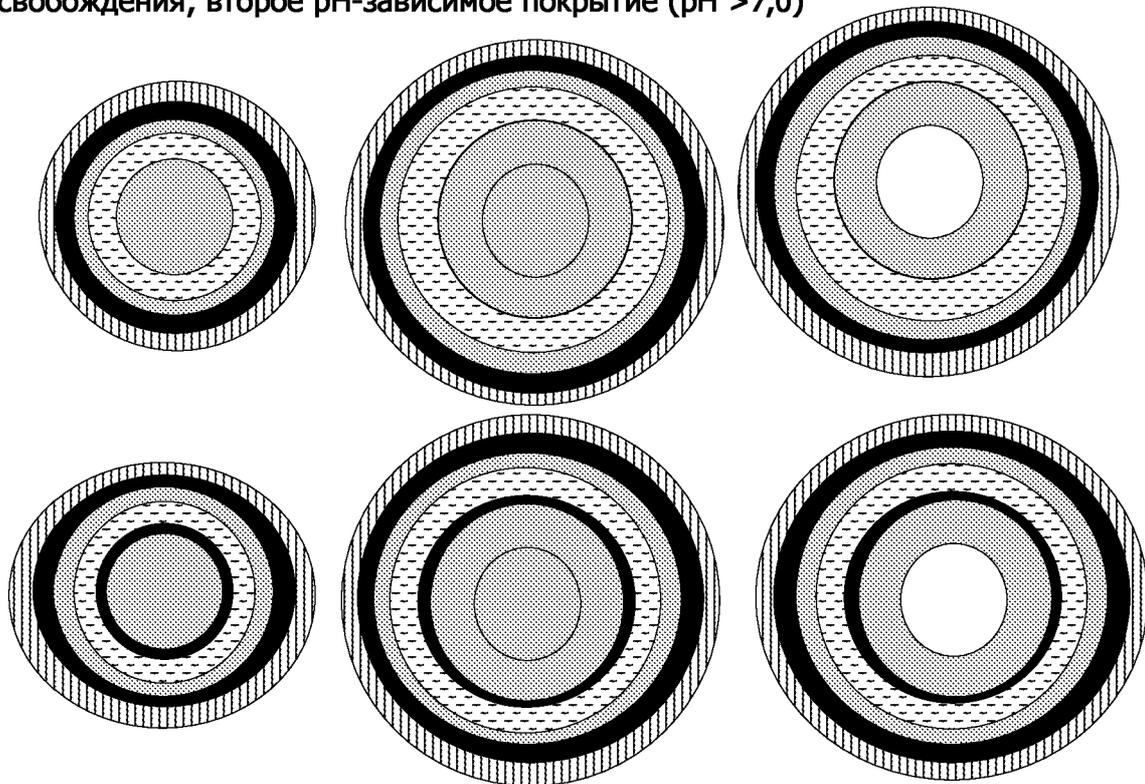
Фиг. 1Jb: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0)



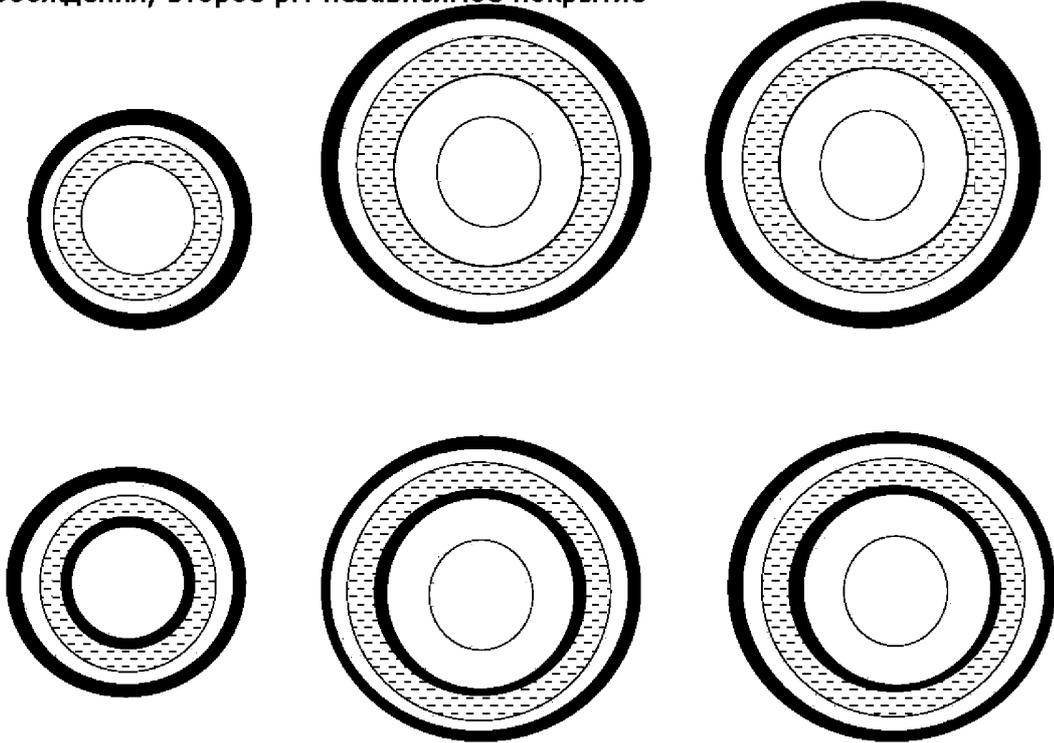
Фиг. 1Ка: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие (рН >7,0)



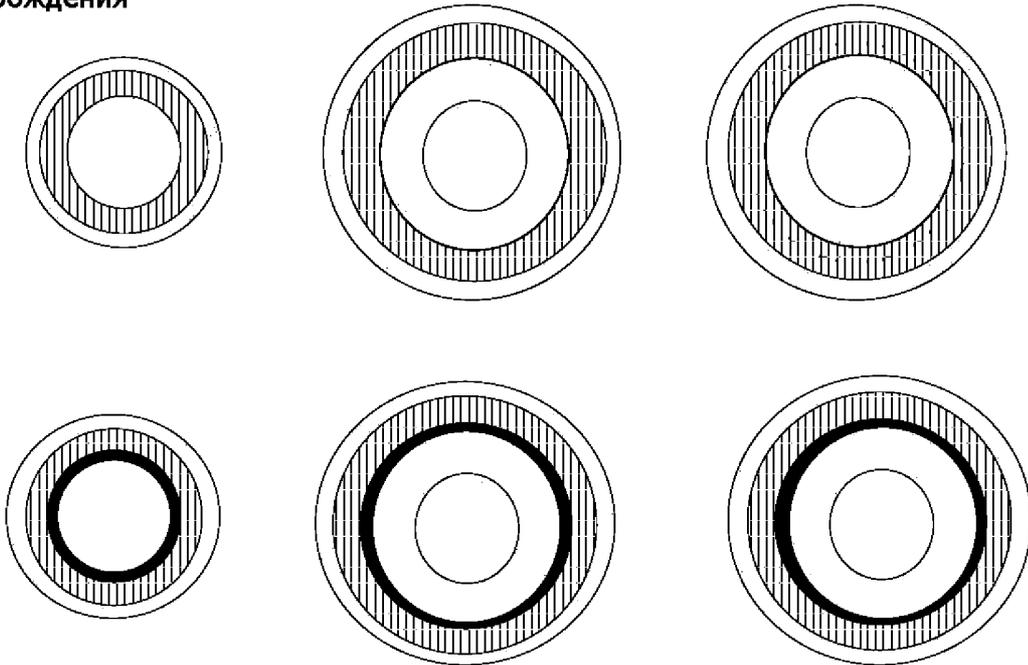
Фиг. 1Кб: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие (рН >7,0)



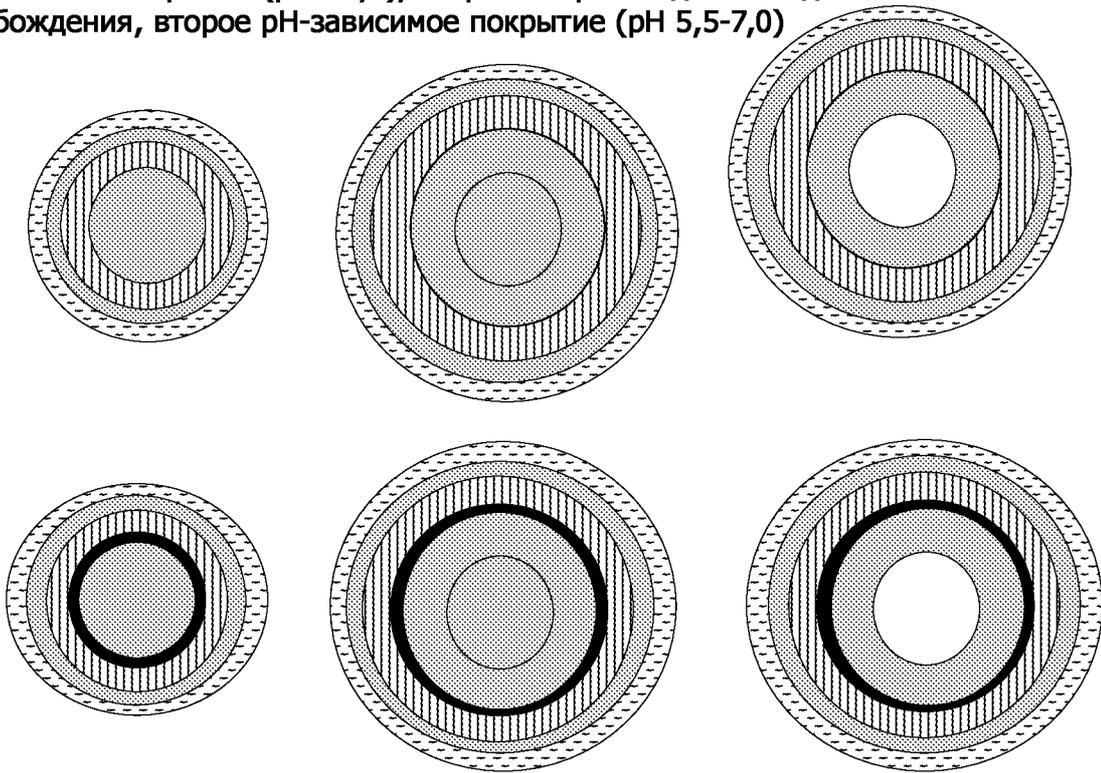
Фиг. 1L: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие (рН 5,5-7,0), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-независимое покрытие



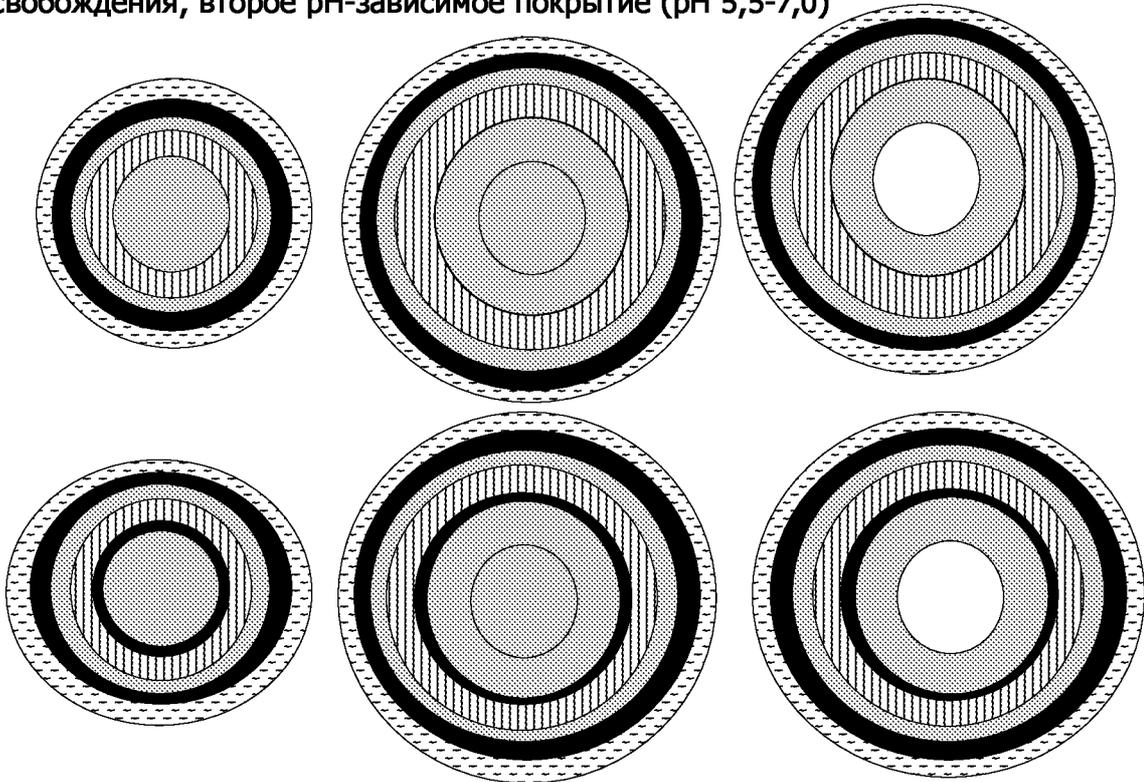
1Фиг. 1М: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие ($pH > 7,0$), второе покрытие для немедленного высвобождения



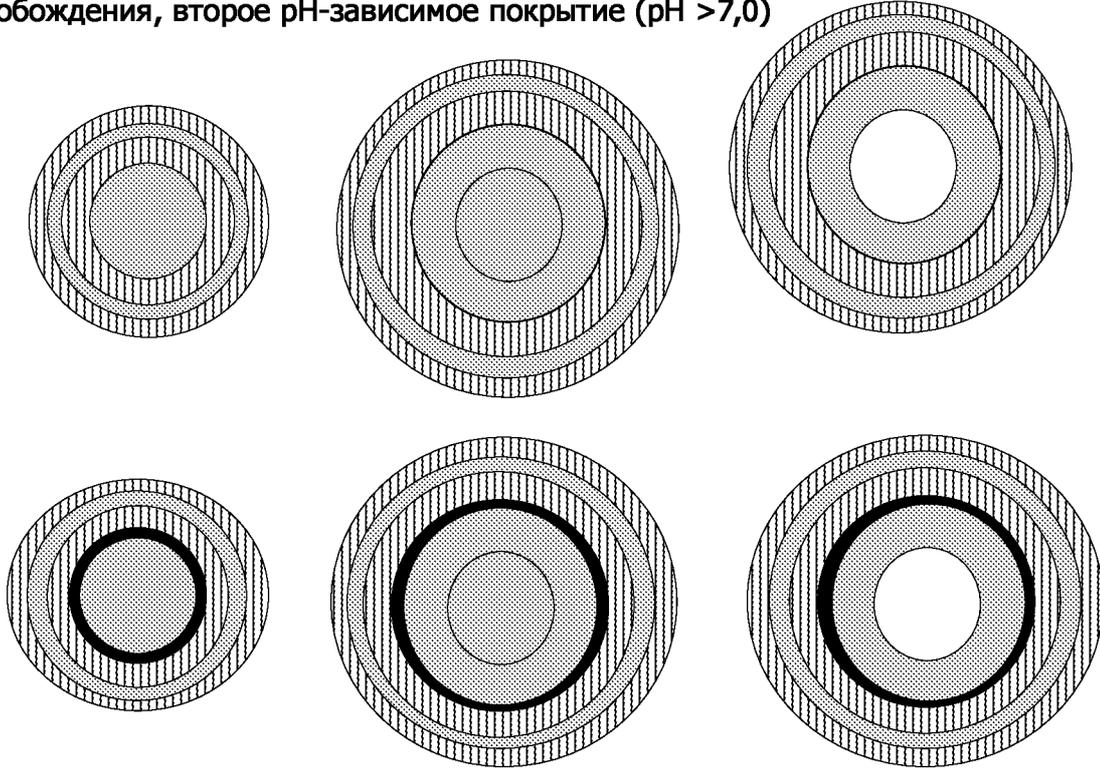
Фиг. 1Na: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие ($\text{pH} > 7,0$), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие ($\text{pH} 5,5-7,0$)



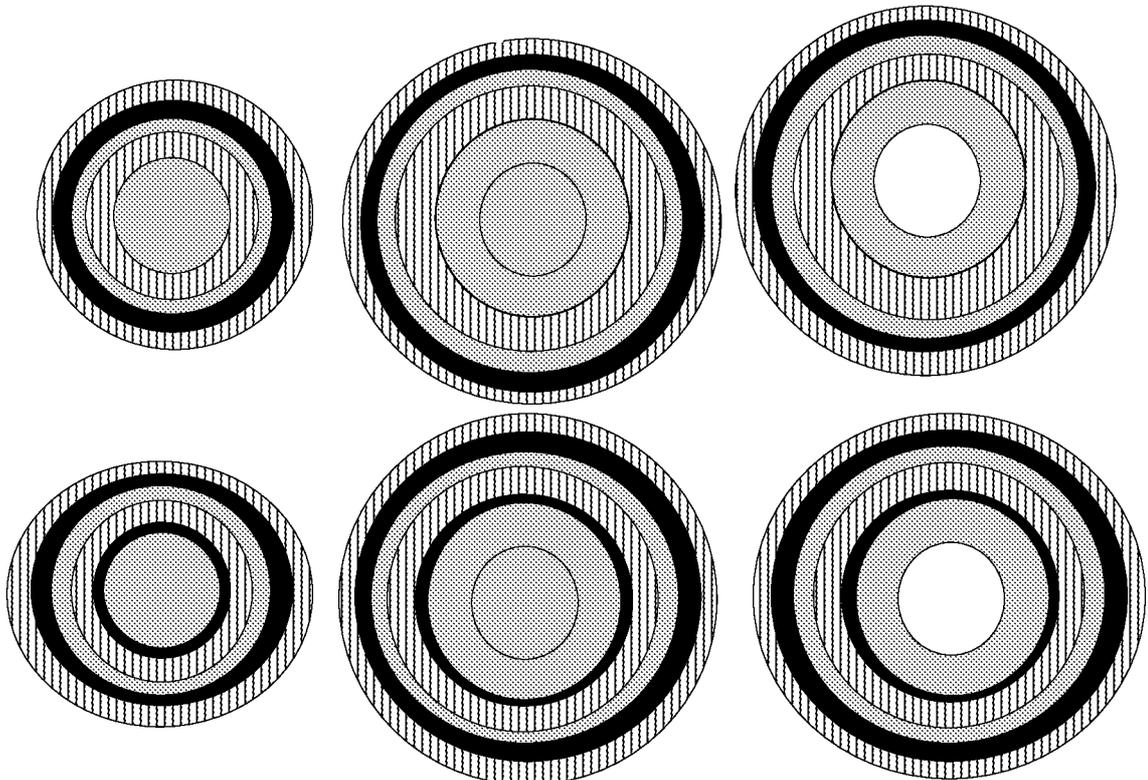
Фиг. 1Nb: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие ($\text{pH} 5,5-7,0$), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие ($\text{pH} 5,5-7,0$)



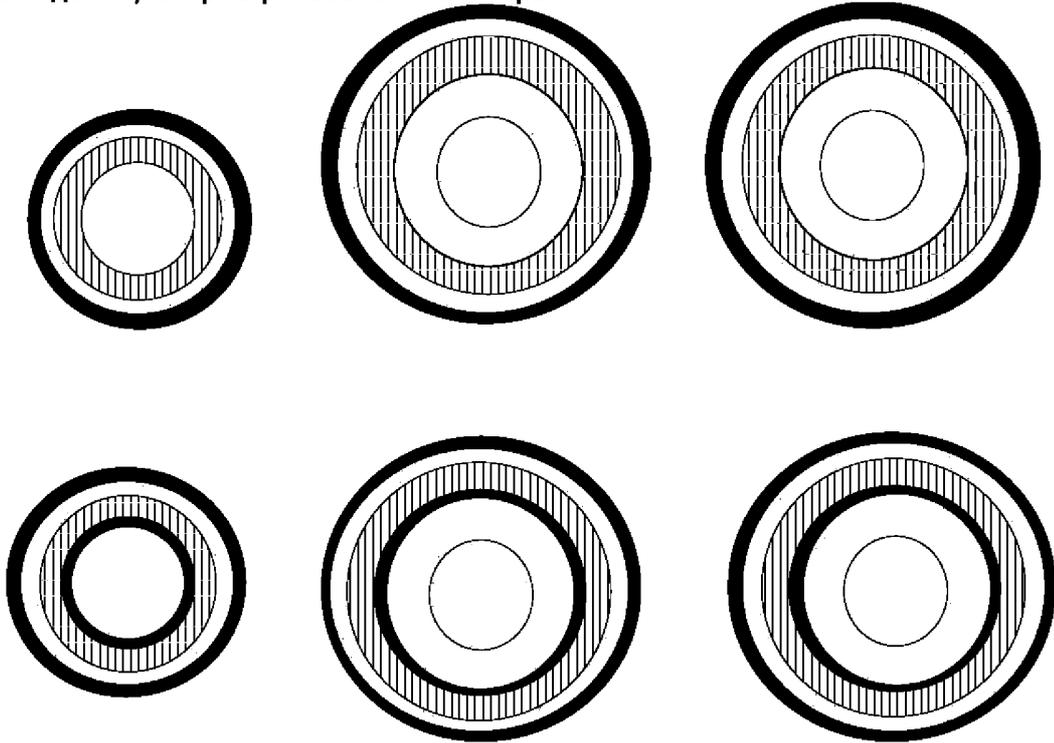
Фиг. 10а: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие ($\text{pH} > 7,0$), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие ($\text{pH} > 7,0$)



Фиг. 10б: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие ($\text{pH} > 7,0$), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие ($\text{pH} > 7,0$)



Фиг. 1Р: Множества гранул для пролонгированного высвобождения, первое рН-зависимое покрытие ($pH > 7,0$), второе покрытие для немедленного высвобождения, второе рН-зависимое покрытие



Фиг. 2

