



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122053

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/451 (2006.01)

C07D 211/20 (2006.01)

C07D 211/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 08936	(72) Винахідник(и):	Ліхт Данієлла (IL), Ловінгер Іоана (IL), Гуїлатт Лаура Йегудіт (IL), Бассан Мерав (IL)
(22) Дата подання заявки:	21.01.2015	(73) Власник(и):	ПРАЙЛІНІЯ Н'ЮРОТЕРАПЬЮТІКС ЛТД., 10 HaMenofim Street Herzliya 4672561 Israel (IL)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.09.2020	(74) Представник:	Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	61/930,358, 62/050,626	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2013/0267552 A1, 10.10.2013 US 2013/0150406 A1, 13.06.2013 US 2011/0206782 A1, 25.08.2011 MARTIN MICHL ET AL, "Pridopidine in the pharmacological treatment of Huntington's disease", CLINICAL INVESTIGATION, UK, (20130701), vol. 3, no. 7, doi:10.4155/cli.13.54, ISSN 2041-6792, pages 691 - 699, XP055382520 [X] 1,4,5,14,15 * the whole document * [I] 1-15 WO 2014/205229 A1, 24.12.2014
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	22.01.2014, 15.09.2014		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.12.2016, Бюл.№ 24		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2020, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2015/012248, 21.01.2015		

(54) СКЛАДИ НА ОСНОВІ ПРИДОПІДИНУ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ**(57) Реферат:**

Заявлений винахід передбачає тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням, яка містить терапевтично ефективну кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що регулює швидкість вивільнення, де тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові in vivo із середнім значенням C_{max} приблизно 1400 нг/мл або менше. Заявлений винахід також передбачає спосіб лікування індивідуума, що страждає від нейродегенеративного захворювання або захворювання, пов'язаного із дофаміном, який включає введення один раз на добу твердої пероральної лікарської форми із модифікованим вивільненням.

UA 122053 C2

Дана заявка заявляє пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 62/050626, поданою 15 вересня 2014 року, та попередньою заявкою на патент США № 61/930358, поданою 22 січня 2014 року, повний зміст кожної з яких включений у даний документ за допомогою посилання.

У всій даній заявці посилання на різні публікації наведені за першим автором та роком публікації. Повні цитування для даних публікацій представлено у розділі, що називається «Цитована література» безпосередньо перед формулою винаходу. Розкриття даних публікацій у всій їх повноті, таким чином, включено в дану заявку за допомогою посилання для більш повного опису стану рівня техніки, до якого належить даний винахід.

10 ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Придопідин (Huntexil) являє собою унікальну сполуку, розроблену для лікування пацієнтів із руховими симптомами, пов'язаними із хворобою Гентінгтона. Його хімічною назвою є 4-(3-(метилсульфоніл)феніл)-1-пропілпіперидин, а хімічним реєстраційним номером - 882737-42-0 (публікація заявки на патент США № US-2013-0267552-A1). Способи синтезу придопідину та його фармацевтично прийнятної солі розкриті у патенті США № 7923459. У патенті США № 6903120 заявлено придопідин для лікування хвороби Паркінсона, дискінезій, дистоній, хвороби Туретта, ятрогенних та неятрогенних психозів та галюцинозів, афективних та тривожних розладів, розладу сну, розладу аутичного спектра, ADHD, хвороби Гентінгтона, вікового когнітивного порушення та розладів, які пов'язані зі зловживанням алкоголем та зловживанням наркотичними речовинами.

20 СТИСЛИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Даний винахід передбачає тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням, яка містить терапевтично ефективну кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що регулює швидкість, де тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} приблизно 1400 нг/мл або менше.

Даний винахід також передбачає тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням, яка містить терапевтично ефективну кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що регулює швидкість, і при цьому тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із C_{max} від приблизно 244 нг/мл до приблизно 1002 нг/мл – у разі одноразового введення, та від приблизно 244 нг/мл до приблизно 1568 нг/мл – у разі введення в рівноважному стані.

Даний винахід також передбачає тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням, яка містить терапевтично ефективну кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що регулює швидкість, і при цьому тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із C_{max} , яка є нижчою за C_{max} , одержану в результаті введення *b.i.d.* твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить:

- а) половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі або
- б) від 10% до 49% кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

Заявлений винахід також передбачає фармацевтичний склад, який містить тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин.

Заявлений винахід також передбачає тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням або фармацевтичний склад для застосування у лікуванні хвороби Гентінгтона, хвороби Паркінсона, ятрогенного та неятрогенного паркінсонізму, дискінезій, дистоній, хвороби Туретта, ятрогенних та неятрогенних психозів та галюцинозів, шизофренічного розладу або шизофреніформного захворювання, афективних та тривожних розладів, маніакально-депресивного психозу, депресивного синдрому, обсесивно-компульсивного синдрому, розладу сну, розладу аутичного спектра, ADHD, вікового когнітивного порушення, зловживання алкоголем та речовинами, які застосовують як наркотичні засоби, хвороби Альцгеймера або синдрому Ретта.

Заявлений винахід також передбачає спосіб лікування суб'єкта, що страждає від стану, вибраного із групи, що включає хворобу Гентінгтона, хворобу Паркінсона, ятрогенний та неятрогенний паркінсонізм, дискінезії, дистонії, хворобу Туретта, ятрогенні та неятрогенні психози та галюцинози, шизофренічний розлад або шизофреніформне захворювання, афективні та тривожні розлади, маніакально-депресивний психоз, депресивний синдром,

обсесивно-компульсивний синдром, розлад сну, розлад аутичного спектра, ADHD, вікове когнітивне порушення, зловживання алкоголем та речовинами, які застосовують як наркотичні засоби, хворобу Альцгеймера та синдром Ретта, при цьому спосіб включає введення твердої пероральної лікарської форми із модифікованим вивільненням або фармацевтичного складу суб'єкту, що потребує цього.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування індивідуума, що страждає від нейродегенеративного захворювання або захворювання, пов'язаного із дофаміном, який включає введення один раз на добу твердої пероральної лікарської форми із модифікованим вивільненням або фармацевтичного складу.

СТИСЛИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Фігура 1. Залежність середніх геометричних значень із прикладу 1 щодо концентрації придопідину у плазмі від часу.

Фігура 2. Спостережуваний та очікуваний зв'язок між рівнями придопідину в плазмі та $\Delta\Delta Q_{TcF}$; лінія представляє прогнози щодо середніх значень генеральної сукупності. 5

Фігура 3. Швидкості розчинення *in vitro* лікарських форм MR-1, MR-2 та MR-3.

Фігура 4. Профілі концентрація придопідину в плазмі-час після введення b.i.d одноразової дози: спосіб валідації GastroPlus: моделювання одноразової дози 22 мг придопідину з IR та порівняння з даними дослідження. На фігурі 4a показані дані моделювання, а на фігурі 4b - дані із дослідження. 10

Фігура 5. Профілі концентрація придопідину в плазмі-час після введення b.i.d багаторазової дози: спосіб валідації GastroPlus: моделювання (рівноважний стан) фармакокінетичного (PK) профілю після введення bid 45 мг придопідину з IR та порівняння з даними дослідження. На фігурі 5a показані дані моделювання, а на фігурі 5b - дані із дослідження. 15

Фігура 6. (a-b) Криві залежності середніх значень рівня придопідину в плазмі після перорального введення придопідину у вигляді різних складів з MR та еталонних складів з IR, період 0-12 год. (a) та напівлогарифмічна презентація (b).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід передбачає тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням, яка містить терапевтично ефективну кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що регулює швидкість, де тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} приблизно 1400 нг/мл або менше.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} приблизно 1157 нг/мл або менше.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} приблизно 906 нг/мл або менше.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} приблизно 499 нг/мл або менше.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} приблизно 718 нг/мл або менше, яку вимірюють після введення одноразової дози.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} приблизно 486 нг/мл або менше, яку вимірюють після введення одноразової дози.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} приблизно 327 нг/мл або менше, яку вимірюють після введення одноразової дози.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із C_{max} від приблизно 382 нг/мл до приблизно 1568 нг/мл.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із C_{max} від приблизно 244 нг/мл до приблизно 1002 нг/мл. В іншому варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації в плазмі крові *in vivo* із C_{max} від 244 нг/мл до 813 нг/мл. В іншому варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації в плазмі крові *in vivo* із C_{max} від 493 нг/мл до 1002 нг/мл. В одному варіанті здійснення тверда пероральна

лікарська форма забезпечує профіль концентрації в плазмі крові *in vivo* із C_{\max} від 324 нг/мл до 813 нг/мл. В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації в плазмі крові *in vivo* із C_{\max} від 871 нг/мл до 1568 нг/мл.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль
5 концентрації в плазмі крові *in vivo* із C_{max} від 382 нг/мл до 1287 нг/мл.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації в плазмі крові *in vivo* із C_{max} від 639 нг/мл до 1287 нг/мл.

В одному варіанті здійснення середнє значення AUC_{tau} становить приблизно 5253 нг-год./мл або більше. В іншому варіанті здійснення середнє значення AUC_{tau} становить приблизно 7178 нг-год./мл або більше. В іншому варіанті здійснення середнє значення AUC_{tau} становить приблизно 14185 нг-год./мл або більше. В іншому варіанті здійснення середнє значення AUC_{tau} становить приблизно 18065 нг-год./мл або більше.

В одному варіанті здійснення AUC_{0-inf} становить становить приблизно 2249 нг·год./мл або більше. В іншому варіанті здійснення середнє значення AUC_{0-inf} становить становить приблизно 5043 нг·год./мл або більше. В іншому варіанті здійснення середнє значення AUC_{0-inf} становить становить приблизно 7897 нг·год./мл або більше. В іншому варіанті здійснення середнє значення AUC_{0-inf} становить становить приблизно 13594 нг·год./мл або більше.

В одному варіанті здійснення лікарська форма містить від приблизно 22,5 мг до приблизно 350 мг придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті здійснення лікарська форма містить від приблизно 45 мг до приблизно 300 мг придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

[illegible]

В іншому варіанті здійснення лікарська форма містить приблизно 180 мг придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті здійснення лікарська форма містить приблизно 200 мг придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті здійснення лікарська форма містить приблизно 225 мг придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті здійснення лікарська форма містить приблизно 250 мг придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті здійснення лікарська форма містить приблизно 315 мг придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення профіль концентрації в плазмі крові *in vivo* вимірюється в рівноважному стані.

В одному варіанті здійснення профіль концентрації в плазмі крові *in vivo* вимірюється після введення одноразової дози.

60 Даний винахід також передбачає тверду пероральну лікарську форму з модифікованим

вивільненням, яка містить терапевтично ефективну кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що регулює швидкість, і при цьому тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} , яке є нижчим за середнє значення C_{max} , одержане в результаті введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить:

- a) половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі або
b) від 10% до 49% кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

[illegible]

В іншому варіанті здійснення кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить щонайменше приблизно 180 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма із негайним вивільненням містить приблизно 67,5 мг придопідину. В іншому варіанті здійснення кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить щонайменше приблизно 180 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма із негайним вивільненням містить приблизно 90 мг придопідину. В іншому варіанті здійснення кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить щонайменше приблизно 200 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма із негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину. В іншому варіанті здійснення кількості

придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить щонайменше приблизно 200 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма із негайним вивільненням містить приблизно 67,5 мг придопідину. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить щонайменше приблизно 200 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма із негайним вивільненням містить приблизно 90 мг придопідину. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить щонайменше приблизно 225 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма із негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить щонайменше приблизно 225 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма із негайним вивільненням містить приблизно 67,5 мг придопідину.

В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятої солі становить становить щонайменше приблизно 225 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма із негайним вивільненням містить приблизно 90 мг придопідину. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятої солі становить становить щонайменше приблизно 225 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма із негайним вивільненням містить приблизно 112.5 мг придопідину. В іншому

[illegible]

В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 90 мг. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 100 мг. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 125 мг. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 135 мг. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 150 мг. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 180 мг. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 200 мг. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 225 мг. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 250 мг. В іншому варіанті здійснення кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить становить приблизно 315 мг.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{tau} , яке становить становить щонайменше приблизно 50% від середнього значення AUC_{tau} , одержаного за допомогою введення *b.i.d.* твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятої солі. В іншому варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{tau} , яке становить становить щонайменше приблизно 60 % від середнього значення AUC_{tau} , одержаного за допомогою введення *b.i.d.* твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятої солі. В іншому варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{tau} , яке становить становить щонайменше приблизно 70% від середнього значення AUC_{tau} , одержаного за допомогою введення *b.i.d.* твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятої солі. В іншому варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{tau} , яке становить становить щонайменше приблизно 80% від середнього значення AUC_{tau} , одержаного за допомогою введення *b.i.d.* твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його

фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{tau} , яке становить щонайменше приблизно 90 % від середнього значення AUC_{tau} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{tau} , яке становить щонайменше приблизно 95 % від середнього значення AUC_{tau} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить

половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті здійснення введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням характеризується проміжком часу між дозами, який становить 5-10 годин. В іншому варіанті здійснення введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням характеризується проміжком часу між дозами, який становить 6-8 годин. В іншому варіанті здійснення введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням характеризується проміжком часу між дозами, який становить 6,5 годин. В іншому варіанті здійснення введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням характеризується проміжком часу між дозами, який становить 7 годин.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} , яке знижене на відсоток порівняно з середнім значенням C_{max} , одержаним в результаті введення b.i.d. лікарської форми із негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі, при цьому відсоток становить щонайменше 5 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить щонайменше 10 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить щонайменше 20 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить щонайменше 30 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить щонайменше 40 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить щонайменше 50 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить щонайменше 60 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить щонайменше 70 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить від 10 % до 60 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить від 20 % до 50 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить приблизно 25 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить приблизно 35 %. В іншому варіанті здійснення відсоток становить приблизно 50 %.

В одному варіанті здійснення середній час, необхідний для досягнення максимальної концентрації лікарського засобу в плазмі, сироватці або крові після введення даного лікарського засобу, становить більше 2 годин. В іншому варіанті здійснення середній час, необхідний для досягнення максимальної концентрації лікарського засобу в плазмі, сироватці або крові після введення даного лікарського засобу, становить більше 4 годин.

В одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятна сіль придопідину являє собою хлористоводневу сіль.

В іншому варіанті здійснення профіль концентрації в плазмі крові *in vivo* вимірюється в рівноважному стані.

В одному варіанті здійснення профіль концентрації в плазмі крові *in vivo* вимірюється після введення одноразової дози.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{0-inf} , яке становить щонайменше приблизно 50 % від середнього значення AUC_{0-inf} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{0-inf} , яке становить щонайменше приблизно 55 % від середнього значення AUC_{0-inf} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{0-inf} , яке становить щонайменше приблизно 75 % від середнього значення AUC_{0-inf} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення із твердої пероральної лікарської форми вивільнюється не більше 50 % придопідину через 1 годину після поміщення даної пероральної лікарської форми у

прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C. В одному варіанті здійснення із твердої пероральної лікарської форми вивільнюється не більше 75 % придопідину через 3 години після поміщення даної пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а згодом - у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин. В іншому варіанті здійснення із твердої пероральної лікарської форми вивільнюється не менше 80 % придопідину через 10 годин після поміщення даної пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а згодом - у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин. В іншому варіанті здійснення із твердої пероральної лікарської форми вивільнюється не більше 30 % придопідину через 2 години після поміщення даної пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а згодом - у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин. В іншому варіанті здійснення із твердої пероральної лікарської форми вивільнюється не більше 50 % придопідину через 4 години після поміщення даної пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а згодом - у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин. В іншому варіанті здійснення із твердої пероральної лікарської форми вивільнюється не більше 65 % придопідину через 6 години після поміщення даної пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а згодом - у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин. В іншому варіанті здійснення із твердої пероральної лікарської форми вивільнюється не менше 75% придопідину через 12 годин після поміщення даної пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а згодом - у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин.

В одному варіанті здійснення лікарська форма представлена у вигляді капсули. В іншому варіанті здійснення лікарська форма представлена у вигляді таблетки.

В одному варіанті здійснення допоміжна речовина, що регулює швидкість, являє собою полімерний матеріал.

В одному варіанті здійснення полімер може бути гідрофобним або гідрофільним. В одному варіанті здійснення полімерний матеріал вибраний із групи, яка включає гідрогенізовану рицинову олію, поліетиленоксид, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC), полівініловий спирт (PVA), полімер на основі вінілового спирту, поліакрилати, поліметакрилати, сополімери етилакрилату та метилметакрилату, гліцерилмоностеарат та їх суміші.

В одному варіанті здійснення допоміжна речовина, що регулює швидкість, являє собою комбінацію двох або більше полімерних матеріалів, при цьому переважно допоміжна речовина, що регулює швидкість, являє собою комбінацію щонайменше гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) та гідрогенізованої рицинової олії.

В одному варіанті здійснення полімерний матеріал являє собою гідроксипропілметилцелюлозу. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал являє собою гідрогенізовану рицинову олію.

В одному варіанті здійснення загальна кількість допоміжних речовин, що регулюють швидкість, становить від приблизно 8 % до приблизно 70 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 10 % до приблизно 50% від загальної ваги лікарської форми, або від приблизно 20 % до приблизно 50 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 30% до приблизно 50 %, або від приблизно 30 % до приблизно 40% від загальної ваги лікарської форми.

В одному варіанті здійснення полімерний матеріал становить від 10 % до 50 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

В одному варіанті здійснення полімерний матеріал становить від 20 % до 50 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить від 30 % до 50% за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить від 30 % до 40 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить від 35% до 40% за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить щонайменше 10 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить щонайменше 20 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить щонайменше 25 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті

здійснення полімерний матеріал становить щонайменше 30 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить щонайменше 35 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить щонайменше 40 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

5 В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить приблизно 37 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить приблизно 38 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал становить приблизно 40% за вагою твердої пероральної лікарської форми.

10 В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням додатково містить етилцелюлозу.

В одному варіанті здійснення загальна кількість етилцелюлози становить від приблизно 0,5 % до приблизно 10 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 0,5 % до приблизно 7,2 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,0 % до приблизно 5 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,0 % до приблизно 3,0 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,5 % до приблизно 3,0 % від загальної ваги лікарської форми або від приблизно 1,5 % до приблизно 2,4 % від загальної ваги лікарської форми.

В іншому варіанті здійснення етилцелюлоза становить приблизно 1,5 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В одному варіанті здійснення етилцелюлоза становить приблизно 3,0 % або приблизно 2,4 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

20 В іншому варіанті здійснення полімерний матеріал являє собою гідроксипропілметилцелюлозу, і при цьому гідроксипропілметилцелюлоза становить приблизно 38 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

В одному варіанті здійснення полімерний матеріал являє собою гідрогенізовану рицинову олію, і при цьому гідрогенізована рицинова олія становить приблизно 38 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

25 В одному варіанті здійснення полімерний матеріал являє собою гідроксипропілметилцелюлозу, при цьому гідроксипропілметилцелюлоза становить приблизно 37 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, і при цьому етилцелюлоза становить від приблизно 1,5 % до приблизно 3,0 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

30 В одному варіанті здійснення співвідношення ваги придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та допоміжної речовини, що регулює швидкість, становить від приблизно 0,2:1 до приблизно 1:1, переважно від приблизно 0,3:1 до приблизно 0,8:1, більш переважно від приблизно 0,5:1 до приблизно 0,7:1.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням додатково містить мукоадгезивну речовину.

35 В одному варіанті здійснення мукоадгезивна речовина вибрана із групи, яка включає розчинні у воді або нерозчинні у воді гідрофільні полімери, полімери, які мають сітки, що здатні до набухання, гідрогелі та полімери з групами, які можуть перехресно зшиватись з іншими полімерами або зі слизовою оболонкою, при цьому переважно мукоадгезивна речовина являє собою поліетиленоксид.

В одному варіанті здійснення придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль міститься у кількості від приблизно 15 % до приблизно 60 % за вагою лікарської форми. В іншому варіанті здійснення придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль міститься у кількості від приблизно 25 % до приблизно 50 % за вагою лікарської форми.

45 В одному варіанті здійснення придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль міститься у кількості приблизно 25 % за вагою лікарської форми.

Заявлений винахід також передбачає фармацевтичний склад, який містить тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин.

50 В одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятні носії або допоміжні речовини вибрані із групи, яка включає зв'язувальну речовину, наповнювач, пластифікатор, регулятор сипучості та змащувальну речовину, а також їх суміші.

В одному варіанті здійснення зв'язувальна речовина вибрана із групи, яка включає крохмаль, пептизований крохмаль, поліетиленоксид, полімери на основі целюлози, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, полівінілпіролідон, полівініловий спирт та їх суміші.

В одному варіанті здійснення наповнювач вибраний із групи, яка включає мікрокристалічну целюлозу, цукрові сфери, лактозу, сорбіт, декстрозу, цукрозу, маніт, двохосновний або трьохосновний фосфат кальцію, сульфат кальцію, крохмаль, Retalac та їх суміші.

60 В одному варіанті здійснення наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу, зокрема,

являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу.

В одному варіанті здійснення наповнювач являє собою лактозу. В іншому варіанті здійснення наповнювач являє собою суміш мікрокристалічної целюлози та лактози, та при цьому мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу.

В одному варіанті здійснення наповнювач становить від 5 % до приблизно 64 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 10 % до приблизно 50 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 15 % до приблизно 45 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 20 % до 40 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, приблизно 34 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, приблизно 16 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, приблизно 17 % за вагою твердої пероральної лікарської форми або приблизно 18 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

В одному варіанті здійснення наповнювач являє собою суміш силікатованої мікрокристалічної целюлози та лактози, і при цьому силікатована мікрокристалічна целюлоза становить приблизно 16 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, а лактоза становить приблизно 17 % або приблизно 18 % за вагою твердої пероральної лікарської форми. В одному варіанті здійснення пластифікатор вибраний із групи, яка включає поліетиленгліколь, триетилцитрат, трибутилцитрат, гліцерин, дибутилсебацінат, триацетин, діетилфталат та їх суміші.

В одному варіанті здійснення регулятор сипучості вибраний із групи, яка включає крохмаль, пептизований крохмаль, діоксид кремнію, колоїдний діоксид кремнію, тальк та їх суміші.

В одному варіанті здійснення регулятор сипучості являє собою колоїдний діоксид кремнію.

В одному варіанті здійснення регулятор сипучості становить від 0,2 % до приблизно 4 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 0,4 % до приблизно 3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми або від 0,43 % до приблизно 2,0 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

В одному варіанті здійснення регулятор сипучості становить від 1,7 % до приблизно 4 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 2,0 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до 1,8 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, приблизно 1,7 % за вагою твердої пероральної лікарської форми або приблизно 1,8 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

В одному варіанті здійснення змащувальна речовина вибрана із групи, яка включає стеарилфумарат натрію, стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, тальк, гліцерил бегенат, гліцерилмоностеарат та їх суміші.

В одному варіанті здійснення змащувальна речовина являє собою стеарат магнію.

В одному варіанті здійснення змащувальна речовина становить від 0,3 % до приблизно 4 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 0,5 % до приблизно 3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми або від 1,1 % до приблизно 2,0 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

В одному варіанті здійснення змащувальна речовина становить від 1,7 % до приблизно 4 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 2,3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,8 % до приблизно 2,2 % за вагою твердої пероральної лікарської форми або приблизно 2 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

Заявлений винахід також передбачає тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням або фармацевтичний склад для застосування у лікуванні хвороби Гентінгтона, хвороби Паркінсона, ятрогенного та неятрогенного паркінсонізму, дискінезій, дистоній, хвороби Туретта, ятрогенних та неятрогенних психозів та галюцинозів, шизофренічного розладу або шизофреніформного захворювання, афективних та тривожних розладів, маніакально-депресивного психозу, депресивного синдрому, obsесивно-компульсивного синдрому, розладу сну, розладу аутичного спектра, ADHD, вікового когнітивного порушення, зловживання алкоголем та речовинами, які застосовують як наркотичні засоби, хвороби Альцгеймера або синдрому Ретта.

Заявлений винахід також передбачає спосіб лікування суб'єкта, що страждає від стану, вибраного із групи, що включає хворобу Гентінгтона, хворобу Паркінсона, ятрогенний та неятрогенний паркінсонізм, дискінезії, дистонії, хворобу Туретта, ятрогенні та неятрогенні психози та галюцинози, шизофренічний розлад або шизофреніформне захворювання, афективні та тривожні розлади, маніакально-депресивний психоз, депресивний синдром, obsесивно-компульсивний синдром, розлад сну, розладу аутичного спектра, ADHD, вікове когнітивне порушення, зловживання алкоголем та речовинами, які застосовують як наркотичні

засоби, хворобу Альцгеймера та синдром Ретта, при цьому спосіб включає введення твердої пероральної лікарської форми із модифікованим вивільненням або фармацевтичного складу суб'єкту, що потребує цього.

В одному варіанті здійснення індивідууму вводять дві дози твердої пероральної лікарської форми із модифікованим вивільненням або фармацевтичного складу, при цьому інтервал між двома дозами становить приблизно 24 години.

В одному варіанті здійснення суб'єкт є пацієнтом-людиною.

В одному варіанті здійснення лікарська форма характеризується наступним плазмовим профілем концентрації придопідину *in vivo* в рівноважному стані: C_{max} - від приблизно 499 нг/мл до приблизно 1400 нг/мл, середнє значення C_{max} - від приблизно 499 нг/мл до приблизно 1157 нг/мл або середнє значення C_{max} - від приблизно 906 нг/мл до приблизно 1157 нг/мл. Даний винахід також передбачає спосіб лікування індивідуума, який страждає від нейродегенеративного

захворювання або захворювання, пов'язаного із дофаміном, який включає введення один раз на добу твердої пероральної лікарської форми із модифікованим вивільненням або фармацевтичного складу.

В одному варіанті здійснення тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням або фармацевтичний склад пристосовані для введення один раз на добу.

Щодо наведених вище варіантів здійснення передбачається, що кожний розкритий в даному документі варіант здійснення може застосовуватись для кожного з інших розкритих варіантів здійснення. Крім того, елементи, які перераховані у варіантах здійснення фармацевтичної композиції, можна застосовувати у варіантах здійснення способу та застосування, розкритих у даному документі.

Терміни

Застосовуваний у даному документі термін "C" стосується концентрації активного фармацевтичного інгредієнта в плазмі/сироватці/крові або лікарського засобу після введення даного лікарського засобу, наприклад, придопідину або його фармацевтично прийнятної солі, у біологічному зразку, такому як зразок, взятий в пацієнта (наприклад, кров, плазма, сироватка та спинномозкова рідина). Концентрацію лікарського засобу в біологічному зразку можна визначити за допомогою будь-якого стандартного способу аналізу, відомого із рівня техніки. Термін "C" охоплює такі виміри концентрацій, як C_{min} , C_{max} та C_{ss} (середня рівноважна концентрація), та забезпечує можливість розрахунку РК-параметрів, таких як AUC. Як правило, термін "C" стосується концентрації в плазмі, сироватці або крові.

Застосовуваний у даному документі "рівноважний стан" стосується випадку, за якого кількість лікарського засобу, виведеного за кожен інтервал між дозами, дорівнює дозі для такого інтервалу. В одному варіанті здійснення рівноважний стан після введення, застосовуваний у даному документі, досягається через 7 днів. В одному варіанті здійснення рівноважний стан після введення, застосовуваний у даному документі, досягається через 9 днів. В одному варіанті здійснення рівноважний стан після введення, застосовуваний у даному документі, досягається через 14 днів.

Застосовуваний у даному документі термін " C_{max} " стосується максимальної концентрації лікарського засобу в плазмі, сироватці або крові після введення даного лікарського засобу, наприклад, придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. C_{max} , виміряну за рівноважного стану, іноді називають $C_{max,ss}$. "Середнє значення C_{max} ", " $C_{max,ss}$ " та "середнє значення C_{max0-t} " є середніми значеннями відповідної C_{max} , виміряної у зразку, взятому у пацієнтів. В одному варіанті здійснення зразок, взятий у пацієнтів, включає зразок, взятий у чотирьох пацієнтів або більше. Переважно, зразок повинен бути взятий у десяти пацієнтів або більше.

Застосовуваний у даному документі термін " C_{min} " стосується мінімальної концентрації лікарського засобу в плазмі, сироватці або крові після введення даного лікарського засобу, наприклад, придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. C_{min} , виміряну за рівноважного стану, іноді називають $C_{min,ss}$.

Застосовуваний у даному документі термін " T_{max} " стосується часу, необхідного для досягнення максимальної концентрації (" C_{max} ") лікарського засобу в плазмі, сироватці або крові після введення даного лікарського засобу, наприклад, придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. T_{max} , виміряний за рівноважного стану, іноді називають $T_{max,ss}$.

Застосовуваний у даному документі термін "AUC" стосується площі під кривою залежності концентрації в плазмі, сироватці або крові від часу.

Застосовувані у даному документі терміни " AUC_t " та " AUC_{0-t} " стосуються площі під кривою залежності концентрації в плазмі, сироватці або крові від часу, де t являє собою останній

моменту часу, що вимірюється.

Застосовувані у даному документі терміни " AUC_{inf} ", " AUC_{0-inf} ", " AUC_{∞} ", " $AUC_{0-\infty}$ " та $AUC_{нескінченність}$ стосуються площі під кривою залежності концентрації в плазмі, сироватці або крові від часу, яка екстрапольована до нескінченності.

Застосовувані у даному документі терміни " AUC_{tau} " та " AUC_{0-tau} " стосуються площі під кривою залежності концентрації лікарського засобу в плазмі, сироватці або крові від часу за один інтервал між введеннями доз після введення лікарського засобу, такого як придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль. Площу під кривою вимірюють відносно часу τ , де τ являє собою тривалість інтервалу між введеннями доз. Термін $AUC_{tau,ss}$ стосується вимірів впливу впродовж інтервалу між введеннями доз за рівноважного стану. У контексті даного документа τ являє собою 24-годинний інтервал, причому це розповсюджується на випадки, за яких лікарський засіб вводять b.i.d. "Середнє значення AUC ", "середнє значення AUC_t ", "середнє значення AUC_{0-t} ", "середнє значення AUC_{inf} ", "середнє значення AUC_{tau} " та "середнє значення AUC_{0-tau} " являють собою середнє значення відповідного значення AUC , виміряного у зразку, взятій у пацієнтів. В одному варіанті здійснення зразок, взятий у пацієнтів, включає зразок, взятий у чотирьох пацієнтів або більше. Переважно зразок повинен бути взятий у десяти пацієнтів або більше.

Застосовуване у даному документі введення "одноразової дози" означає, що лікарський засіб вводять впродовж 24-годинного інтервалу або один раз на добу (qd), або двічі на добу (bid).

Застосовуваний у даному документі термін "негайне вивільнення" або "IR" означає, що виділення або вивільнення лікарського засобу, такого як придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль, із лікарської форми (таблетки, капсули, пелети тощо) в організм відбувається негайно або незабаром після введення, зазвичай від декількох хвилин до декількох годин. Наприклад, 80% лікарського засобу може розчинитись впродовж першої години. Лікарський засіб вивільняється одноразово, при цьому час дії лікарського засобу часто є обмеженим.

Застосовуваний у даному документі термін "модифіковане вивільнення" або "MR" означає, що виділення або вивільнення лікарського засобу, такого як придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль, із лікарської форми (таблетки, капсули, пелети тощо) було модифіковано таким чином, що швидкість вивільнення є повільнішою за швидкість вивільнення в лікарській формі із немодифікованим або негайним вивільненням. Вивільнення лікарського засобу відбувається в момент часу після введення, або протягом тривалого періоду після введення, або після досягнення конкретної мішені в організмі. Вивільнення лікарського засобу може відбуватись впродовж декількох годин або впродовж декількох днів з метою підтримки терапевтично ефективної концентрації лікарського засобу в плазмі. Модифіковане вивільнення охоплює відстрочене вивільнення (вивільнення в момент, відмінний від негайного після введення), сповільнене вивільнення (вивільнення впродовж тривалого періоду часу), пролонговане вивільнення (швидкість вивільнення лікарського засобу підтримується на рівні впродовж періоду часу) та контрольоване вивільнення (швидкість вивільнення лікарського засобу контролюється з одержанням конкретного профілю концентрації лікарського засобу в організмі).

Застосовуваний у даному документі повільніший профіль розчинення являє собою профіль, за якого виділення або вивільнення лікарського засобу із лікарської форми є повільнішим, тобто вивільнення лікарського засобу займає більше часу у випадку повільнішого профілю розчинення, ніж у випадку швидшого профілю розчинення.

Застосовуваний у даному документі термін "допоміжна речовина, що регулює швидкість" стосується допоміжної речовини або комбінації допоміжних речовин, присутніх у таких кількостях, які є достатніми для зниження швидкості вивільнення лікарського засобу, такого як придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль, із лікарської форми. Допоміжна речовина, що регулює швидкість, або її комбінації регулюють швидкість вивільнення лікарського засобу із лікарської форми.

Застосовувані у даному документі вирази "щонайменше одна фармацевтично прийнятна допоміжна речовина, що регулює швидкість" або "одна або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, що регулюють швидкість" стосуються присутності в лікарській формі однієї, двох, трьох, чотирьох або більше допоміжних речовин, що регулюють швидкість.

Застосовуваний у даному документі термін "придопідин" стосується вільної основи придопідину. У певних варіантах здійснення придопідин також включає в себе будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, таку як сіль HCl. Переважно у будь-яких варіантах здійснення даного винаходу, описаних у даному документі, придопідин представлений у формі його хлористоводневої солі.

Застосовувані у даному документі "кількість" або "доза" придопідину, які вимірюються в міліграмах, стосуються міліграмів основи придопідину, яка присутня в препараті незалежно від форми препарату. Доза "90 мг придопідину" означає, що кількість основи придопідину у препараті становить 90 мг незалежно від форми препарату. Таким чином, якщо він перебуває у формі солі, наприклад, хлористоводневої солі придопідину, вага сольової форми, що необхідна для забезпечення дози, яка становить 90 мг придопідину, буде більшою ніж мг придопідину у зв'язку з присутністю додаткового іону солі.

Застосовувані у даному документі "одинична доза", "одиничні дози" та "одинична лікарська форма(одиничні лікарські форми)" означають одиницю/одиниці для одноразового введення лікарського засобу.

Застосовуване у даному документі "приблизно" в контексті числового значення або діапазону означає $\pm 10\%$ від перерахованого або заявленого числового значення або діапазону.

Застосовуваний у даному документі термін "один раз на добу" означає введення дози один раз кожні 24 години. Застосовуваний у даному документі термін "QD" стосується введення один раз на добу.

Застосовуване у даному документі посилання на загальну вагу лікарської форми стосується загальної ваги таблетки (в тому числі будь-якого кінцевого покриття), а у випадку капсули - стосується загальної ваги вмісту капсули за винятком ваги самої капсули.

Застосовуваний у даному документі термін "біодоступність" стосується швидкості та ступеня, з якими активний фармацевтичний інгредієнт абсорбується з лікарської форми і стає доступним у місці його дії.

Фармакокінетичний параметр або комбінації таких параметрів вказують на біодоступність активного фармацевтичного інгредієнта, такого як придопідин, після введення придопідину або його фармацевтично прийнятної солі. Такі фармакокінетичні параметри відомі фахівцю в даній галузі. Приклади таких параметрів включають C_{max} , AUC, AUC_{tau} та T_{max} .

Лікарські форми за даним винаходом складені так, що придопідин або його фармацевтично прийнятні солі характеризуються профілем розчинення *in vitro*, який є повільнішим, ніж профіль розчинення для складу з негайним вивільненням (IR). Лікарські форми за даним винаходом можуть містити компоненти із негайним вивільненням, пролонгованим або сповільненим вивільненням або відстроченим вивільненням або їх комбінації.

У твердих пероральних лікарських формах за даним винаходом придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль можуть бути представлені у формі з модифікованим вивільненням, такої як форма з модифікованим, контрольованим або сповільненим вивільненням (ER), із компонентом із негайним вивільненням (IR) або без нього.

Лікарські форми з модифікованим вивільненням можна одержати без обмеження шляхом одержання пелет різної щільності, так що найдрібніші вивільнятимуть лікарський засіб у першу чергу, а найщільніші - в останню, включання у склад повільнорозчинної матриці або оболонки, у тому числі нерозчинної оболонки навколо таблетки або капсули із невеликими отворами для забезпечення виходу лікарського засобу (за допомогою дифузії або сольватації), контролю вивільнення лікарського засобу за допомогою дифузії через оболонку або матрицю або за допомогою руйнування матриці або оболонки в результаті процесу, який, наприклад, залежить від конкретної умови, такої як присутність ферментів або конкретного значення pH. Лікарські форми із модифікованим вивільненням характеризуються вищими кількостями лікарського засобу, ніж кількість, яка присутня в лікарських формах із немодифікованим або негайним вивільненням.

Тверді пероральні лікарські форми за даним винаходом включають усі фармацевтично прийнятні солі придопідину. Переважно, придопідин знаходиться у формі його хлористоводневої солі.

Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за даним винаходом є придатною для введення у вигляді одиничної лікарської форми. Пероральні лікарські форми для цілі даного винаходу включають капсули, таблетки, пелети, гранули, порошки, вкриті оболонкою або не вкриті нею, та їх комбінації. Необов'язково, якщо лікарська форма являє собою капсулу, придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль представлені у вигляді пелет, які вкриті оболонкою або не вкриті нею, гранул, порошків, мікротаблеток, таблеток або капсул.

Застосовуваний у даному документі "полімерний матеріал" охоплює будь-який полімер. Будь-який придатний полімерний матеріал можна застосовувати відповідно до ідей, викладених у даному документі. Полімерний матеріал може бути будь-якої конфігурації та може набувати будь-якої придатної форми.

Лікарські форми за даним винаходом можуть включати мукоадгезивні речовини для

сповільнення проходження лікарської форми через організм, так що лікарська форма залишається в організмі достатньо довго для повного вивільнення придопідину в організм.

Тверді пероральні лікарські форми за даним винаходом можуть додатково містити одну або декілька мукоадгезивних речовин. Мукоадгезивні речовини сповільнюють проходження лікарської форми через організм, так що лікарська форма перебуває в організмі протягом інтервалу між введеннями, таким чином, придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль вивільняється в організм. Мукоадгезивні речовини являють собою речовини, які прилипають до біологічної тканини на тривалий період часу в результаті сил міжфазових взаємодій. Біологічна тканина являє собою слизову оболонку. Мукоадгезія відбувається, коли мукоадгезивна речовина стикається з оболонкою та прилипає до неї в результаті зволоження поверхні мукоадгезивної речовини або в результаті набухання мукоадгезивної речовини. Додаткова адгезія відбувається, коли мукоадгезивна речовина проникає у борозни поверхні оболонки або коли ланцюги молекул мукоадгезивних речовин взаємодіють з ланцюгами молекул слизу на мембрані. Придатні мукоадгезивні речовини являють собою полімери, які є розчинними у воді або нерозчинними у воді гідрофільними полімерами, полімерами, які мають сітки, що здатні до набухання, гідрогелями та полімерами з групами, які можуть перехресно зшиватись з іншими полімерами або із слизовою оболонкою.

Тверді пероральні лікарські форми із модифікованим вивільненням за даним винаходом можуть містити щонайменше одну мукоадгезивну речовину з компонентом із негайним вивільненням або без нього. Наприклад, лікарські форми за даним винаходом можуть містити щонайменше одну мукоадгезивну речовину тільки з компонентом зі сповільненим вивільненням.

Силікатована мікрокристалічна целюлоза може являти собою будь-яку комерційно доступну форму цієї допоміжної речовини, наприклад, Prosolv® SMCC 90.

Гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC) може являти собою будь-яку комерційно доступну форму цього гідрофільного носія, наприклад, Methocel™ K100 Premium CR, Methocel DC2, Benecel ME 233P.

Висушена розпиленням лактоза (SD), безводна лактоза та моногідрат лактози можуть застосовуватись взаємозамінно у даному винаході.

Колоїдний діоксид кремнію (CSD) являє собою пірогенний кремнезем, який звичайно одержують за допомогою парового гідролізу кремнієвмісної сполуки, такої як тетрахлорид кремнію. Продукт як такий зазвичай являє собою порошок, який є комерційно доступним від ряду джерел, у тому числі Degussa, Inc. (під торговою назвою Aerosil®); Cabot Corporation (під торговою назвою Cab-O-Sil); Huber Engineered Materials (Huber GL100 та GL200); Wacker (Wacker HDK®) та E.I. DuPont & Co. Колоїдний діоксид кремнію серед іншого також відомий як колоїдний кремнезем, пірогенний кремнезем, легка безводна кремнієва кислота, кремнієвий ангідрид та пірогенний діоксид кремнію. Безліч комерційних сортів CSD одержують за допомогою різноманітних способів виготовлення.

Етилцелюлозу можна додавати до складу у формі дисперсії, наприклад, Surelease®.

Пептизований крохмаль може являти собою будь-яку комерційно доступну форму цієї речовини, наприклад, Starch 1500®.

LubriTose™ являє собою лактозу разом із від 2 % до 10 % гліцерилмоностеарату (GMS), LubriTose™ Yellow містить 10 % GMS, а LubriTose™ blue містить 2% GMS.

Таблетки можуть містити придатні зв'язувальні речовини, змащувальні речовини, дезінтегранти, барвники, смако-ароматичні речовини, засоби, що перешкоджають злежуванню, засоби, що сприяють плавленню, та пластифікатори. Наприклад, для перорального введення в одиничній лікарській формі, яка являє собою таблетку або капсулу, активний компонент лікарського засобу можна поєднувати з призначеним для перорального введення нетоксичним, фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як ксиліоза, желатин, агар, крохмаль, метилцелюлоза, фосфат дикальцію, сульфат кальцію, маніт, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза тощо. Придатні зв'язувальні речовини включають крохмаль, желатин, природні цукри, такі як кукурудзяний крохмаль, природні та синтетичні камеді, такі як аравійська камедь, трагакант або альгінат натрію, повідон, полівідон, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, поліетиленгліколь, воски тощо. Регулятори сипучості, застосовувані в даних лікарських формах, включають діоксид кремнію тощо. Змащувальні речовини, застосовувані в даних лікарських формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, бензоат натрію, ацетат натрію, стеаринову кислоту, стеарилфумарат натрію, тальк тощо. Розпушувачі включають без обмеження крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь, кроскармелозу натрію, крохмальгліколят натрію тощо, придатні пластифікатори включають триацетин, триетилцитрат, дибутил себацинат, поліетиленгліколь тощо.

Тверді пероральні лікарські форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом

можуть додатково містити один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин.

Прикладами фармацевтично прийнятних допоміжних речовин є наповнювачі, зв'язувальні речовини, регулятори супочості, пластифікатори та змащувальні речовини.

Таблетки відповідно до даного винаходу можна одержати за допомогою традиційних методик змішування, розтирання та таблетування, які є добре відомими в промисловості фармацевтичних складів. Таблетки із модифікованим вивільненням можна одержати, наприклад, прямим пресуванням за допомогою пуасонів та матриць, встановлених на ротаційному таблетковому пресі, литтєвим або компресійним формуванням, сухим або вологим гранулюванням із наступним пресуванням або утворенням пасти та екструзією пасти в форму або нарізанням екструдату на шматки невеликої довжини. Переважно спосіб, застосовуваний для одержання таблеток, являє собою пряме пресування суміші.

Пресування можна здійснювати із застосуванням традиційного обладнання. Як правило, суміш активних інгредієнтів із допоміжними речовинами або без них пропускають через роликовий пристрій для ущільнення. Проте можна використовувати інші способи ущільнення суміші API, наприклад, ущільнення в грудки (або "грудкування").

Для досягнення необхідних швидкостей модифікованого вивільнення лікарські форми із модифікованим вивільненням можна складати з полімерною оболонкою або матрицею.

Прилад USP №1 (кошик) являє собою прилад 1, описаний в розділі 711 фармакопеї США 29-ого видання. Прилад може бути побудованим таким чином.

Установка становиться з наступного: закрита кришкою посудина, виготовлена зі скла або іншого інертного прозорого матеріалу; мотор; металевий приводний вал і циліндричний кошик. Посудина частково занурена у придатну водяну баню будь-якого відповідного розміру або поміщена в нагрівальну сорочку. Водяна баня або нагрівальна сорочка дозволяє підтримувати значення температури всередині посудини на рівні $37 \pm 0,5$ протягом тестування та утримувати рідину бані в постійному плавному русі. Жодна з деталей установки, включаючи навколишнє середовище, в якому вона знаходиться, не сприяє значному руху, коливанню або вібрації, окрім того, що спричиняється елементом перемішування, який плавно обертається. Переважним є апарат, що дозволяє робити спостереження за зразком і елементом перемішування протягом тестування. Посудина є циліндричною, з напівсферичним дном і з одним із наступних розмірів і об'ємів: для номінального об'єму 1 л висота становить 160-210 мм, і її внутрішній діаметр становить 98-106 мм; для номінального об'єму 2 л висота становить 280-300 мм, і її внутрішній діаметр становить 98-106 мм; і для номінального об'єму 4 л висота становить 280-300 мм, і її внутрішній діаметр становить 145-155 мм. Її боки зверху ребристі. Підігнана кришка може використовуватися для уповільнення випаровування. Вал розташований так, що його вісь проходить не далі ніж 2 мм від будь-якої точки вертикальної осі посудини, і він обертається плавно і без значного хитання. Використовують пристрій для регулювання швидкості, що дозволяє вибрати швидкість обертання валу і підтримувати при швидкості, визначеній в окремій фармакопейній статті, в межах ± 4 %. Компоненти елемента перемішування - вал і кошик - зроблені з нержавіючої сталі типу 316 або її еквіваленту.

Якщо в окремій фармакопейній статті не визначено інше, використовують сито 40 меш. Можна використовувати кошик із золотим покриттям товщиною 0,0001 дюймів (2,5 мкм). Дозовану одиницю поміщають в сухий кошик на початку кожного тестування. В ході тестування відстань між внутрішнім дном посудини та кошиком підтримують на рівні 25 ± 2 мм.

Придопідин

Після перорального введення придопідин абсорбується відносно швидко із t_{\max} від 0,5 до 4 годин (Lindskov 2012). Після абсорбції придопідин частково виводиться за рахунок сечовиділення, частково за рахунок печінкового метаболізму, а головним чином відщепленням N-пропільної групи через шлях CYP2D6 з одержанням одного з головних неактивних метаболітів 4-(3-(метилсульфоніл)феніл)піперидину, із

періодом напіввиведення після повторних доз, який становить 10-14 годин. Поліморфізми CYP2D6 можна класифікувати відповідно до одного із чотирьох рівнів активності: повільні метаболізатори (PM), проміжні метаболізатори (IM), швидкі метаболізатори (EM) та надшвидкі метаболізатори (UM). Фенотип EM експресується у переважній більшості населення (приблизно 90%). Близько 5-10% європейського і північноамериканського населення, а також 1% китайського, японського та корейського населення належать до PM. У PM успадковуються два дефіцитні алелі CYP2D6, і в результаті цього лікарські засоби метаболізуються зі значно повільнішою швидкістю. Фенотип надшвидких метаболізаторів (UM) виникає внаслідок дуплікації, мультидуплікації або накопичення активних генів CYP2D6, включаючи головним чином алель CYP2D6*2, а також включаючи CYP2D6*1 та інші. У індивідумів із фенотипом UM

лікарські засоби метаболізуються із надвисокою швидкістю. Зрештою, індивідууми, які є гетерозиготними за дефектним алелем CYP2D6, часто проявляють фенотип ІМ із широким спектром метаболічної активності, яка може змінюватись від трохи кращої ніж у фенотипу РМ до активності, яка наближена до активності фенотипу ЕМ (Bernard 2006).

5 Сплановано рандомізоване, з підбором дози, у паралельних групах, подвійно-сліпе, плацебо-контрольоване дослідження 2 фази, що оцінює безпеку та ефективність придопідину у дозі 45 мг, 67,5 мг, 90 мг та 112,5 мг, який вводять двічі на добу, порівняно з плацебо для симптоматичного лікування пацієнтів із хворобою Гентінгтона (Clinicaltrials.gov, ідентифікатор клінічного випробування - NCT02006472). Таким чином, необхідною є лікарська форма, яка

10 містить придопідин у цих дозах, із належним профілем безпеки. Крім того, лікарська форма, яку вводять рідше ніж двічі на добу, буде покращувати дотримання режиму лікування та буде переважною для пацієнтів та доглядачів.

Даний винахід ілюструється наступними прикладами, які не призначені для обмеження обсягу даного винаходу. Слід взяти до уваги, що різноманітні модифікації знаходяться в межах

15 суті та обсягу даного винаходу.

Приклади

Приклад 1. Безпека введення придопідину після введення лікарських форм із негайним вивільненням

Дослідження із багаторазовою зростаючою дозою (MAD)

20 У дослідженні із багаторазовою зростаючою дозою (MAD) тридцять шість (36) здорових добровольців обох статей (віком 18-55 років) із генотипом ЕМ за CYP2D6 рандомізували на 3 когорті. У кожній когорті 9 суб'єктів рандомізували в групу з удвічі зростаючою дозою придопідину b.i.d. з фіксованою послідовністю (45-67,5 мг, 67,5-90 мг та 90-112,5 мг) та 3 суб'єкти - у групу лікування відповідним плацебо b.i.d. в обох періодах лікування. Кожен період

25 складався із 9 послідовних днів введення дози b.i.d. (із 6,5 год. інтервалом між ранковою та обідньою дозами) з досягненням рівноважного стану (Østerberg 2012). Концентрації лікарського засобу придопідину відслідковували до 24 годин після введення першої дози та визначали параметри від одноразової дози (пов'язаної із першим 24-годинним інтервалом). Середні геометричні значення концентрацій в плазмі в залежності від часу, визначені в ході

30 дослідження, представлені на фігурі 1.

Безпеку та переносимість оцінювали шляхом спостереження за небажаними явищами (АЕ), вимірюючи показники життєдіяльності, електрокардіограми (ECG) та клініко-лабораторні показники. РК-параметри придопідину розраховували із застосуванням некомпартментних способів та представляли у вигляді зведених даних за допомогою описової статистики відносно

35 лікування/рівень дози (таблиці 1А та 1В для дня 9 та дня 1 відповідно). Інтервал між введеннями доз у даному випробуванні (τ) приймали за 24 години.

Таблиця 1А

Зведені дані фармакокінетичних параметрів за рівноважного стану (середнє значення \pm SD)

N	Доза та режим	Середнє значення \pm SD			
		AUC _{tau,ss} (год. *нг/мл)	C _{max,ss} (нг/мл)	T _{1/2} (год.)	T _{max,ss} (год.) (діапазон)
8	IR 45 мг BID	7178	499	10,5	1,5
		\pm 1672	\pm 97	\pm 3,05	(1,0-2,5)
		5253-10458	382-664		
16	IR 67,5 мг BID	14185	906	10,4	2,0
		\pm 3747	\pm 207	\pm 2,5	(1,0-4,0)
		10228-21065	639-1287		
14	IR 90 мг BID	18065	1157	10,2	2,0
		\pm 3413	\pm 190	\pm 2,1	(1,0-4,0)
		12670-24151	871-1568		

Таблиця 1В

Зведені дані фармакокінетичних параметрів після введення одноразової дози
(середнє значення \pm SD)

N	Доза та режим	Середнє значення \pm SD		Медіанне значення	
		AUC _{0-inf} (год.*нг/мл)	C _{max,6,5-24} (нг/мл)	T _{1/2} (год.) (діапазон)	T _{max,ss} (год.) (діапазон)
8	IR 45 мг BID	5043 \pm 3276 2249-12570	327 \pm 99,3 244-545	6,41 (4,31-15,4)	1,0 (1,00-2,50)
16	IR 67,5 мг BID	7897 \pm 2811 3907-14620	486 \pm 116 324-813	7,40 (4,39-11,2)	1,5 (1,00-2,50)
14	IR 90 мг BID	13594 \pm 3880 7934-22138	718 \pm 144 493-1002	9,00 (6,61-14,0)	1,75 (1,00-2,50)

Як показано в таблиці 2, частота небажаних явищ, таких як шлунково-кишкові розлади, підвищувалась із підвищенням доз. Психічні розлади в основному спостерігали за дози 90 мг b.i.d., із одним спостереженням психічного розладу за дози 45 мг b.i.d.

Тривалий інтервал QT був пов'язаним з підвищеними ризиками виникнення піруетної шлуночкової тахікардії. Дані вимірів електрокардіограми (ECG) збирали на вихідному рівні (перед введенням дози у 1-ий день) та послідовно у день 9 (в поєднанні зі зразками для РК дослідження). Застосовували високоточну методику вимірювання QT. Основним критерієм аналізу QTс була скоригована щодо плацебо зміна від вихідного рівня QTсF (QT, скоригований відповідно до формули Фредеріка; $\Delta\Delta$ QTсF). Взаємозв'язок між значеннями концентрації придопідину в плазмі та $\Delta\Delta$ QTсF кількісно виражали за допомогою підходу із застосуванням лінійної моделі змішаних ефектів.

Результати продемонстрували залежні від концентрації ефекти придопідину щодо $\Delta\Delta$ QTсF, що свідчить про те, що вищі концентрації призводять до тривалішого подовження QT. Відрізок, який відсікається на координатній осі, та нахил щодо генеральної сукупності, яку оцінювали, склали 3,82 мс та 0,0185 мс на нг/мл (CI: від 0,0139 до 0,0231) відповідно (фігура 2).

Таблиця 2

Зведені дані щодо найбільш поширених небажаних явищ (> 10 %) у вибраному системно-органному класі особливого значення

	Плацебо N=14	45 мг bid придопідину N=9	67,5 мг bid придопідину N=17	90 мг bid придопідину N=18
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
Розлади нервової системи	8 (57,1 %) 17	6 (66,7%) 12	12 (70,6 %) 33	14 (77,8 %) 39
Головний біль	8 (57,1 %) 14	4 (44,4 %) 8	11 (64,7 %) 24	7 (38,9 %) 17
Запаморочення голови	2 (14,3 %) 2	1 (11,1 %) 1	6 (35,3 %) 7	9 (50,0 %) 11
Дисгевзія	1 (7,1 %) 1	1 (11,1 %) 1	1 (5,9 %) 1	10 (55,6 %) 10
Непритомність	0	1 (11,1 %) 1	1 (5,9 %) 1	0
Парестезія	0	1 (11,1 %) 1	0	0
Шлунково-кишкові розлади	5 (35,7 %) 7	1 (11,1 %) 2	6 (35,3 %) 14	10 (55,6 %) 25
Нудота	3 (21,4 %) 3	0	2 (11,8 %) 5	4 (22,2 %) 8
Блювота	2 (14,3 %) 2	0	2 (11,8 %) 2	3 (16,7 %) 6
Сухість у роті	1 (7,1 %) 1	0	0	5 (27,8 %) 5
Діарея	0	0	2 (11,8 %) 2	3 (16,7 %) 3
Закреп	0	1 (11,1 %) 1	0	1 (5,6 %) 1
Диспепсія	0	0	2 (11,8 %) 2	0
Твердий кал	0	1 (11,1 %) 1	0	0
Психічні розлади	0	1 (11,1 %) 1	0	7 (38,9 %) 12
Безсоння	0	0	0	3 (16,7 %) 3
Онїродинія	0	0	0	2 (11,1 %) 3
Депресивний настрій	0	0	0	2 (11,1 %) 2
Емоційний розлад	0	1 (11,1 %) 1	0	0

N: кількість суб'єктів, %: відсоток суб'єктів серед популяції, вибраної для аналізу безпеки, E: кількість явищ.

Узагальнення результатів прикладу 1

- Результати, представлені у таблиці 1А, продемонстрували, що дозу із середнім значенням $C_{max,ss}$ на рівні приблизно 1157 нг/мл (із максимальним вимірним значенням 1568 нг/мл) можна безпечно вводити людям. Результати, представлені у таблиці 1А, також демонструють, що введення bid 45 мг IR давало в результаті середнє значення $C_{max,ss}$ 499 нг/мл та середнє значення $AUC_{tau,ss}$ (tau визначається як 24-годинний інтервал, що охоплює дві дози) 7178 год.*нг/мл; при цьому відомо, що дані значення демонструють терапевтичну користь. Діапазон $AUC_{tau,ss}$, який одержували в результаті введення 45-90 мг b.i.d, складав 5253-24151 год.*нг/мл. Подібним чином, результати, представлені в таблиці 1В, продемонстрували, що дозу із найвищим середнім значенням C_{max} на рівні приблизно 718 нг/мл у день 1 (із максимальним вимірним значенням 1002 нг/мл) можна безпечно вводити людям. Результати, представлені в таблиці 1В, також демонструють, що введення bid 45 мг IR давало в результаті середнє значення C_{max} 327 нг/мл та середнє значення AUC_{0-inf} 5043 год.*нг/мл. Діапазон AUC_{0-inf} , який одержували в результаті введення 45-90 мг b.i.d, складав 2249-22138 год.*нг/мл.

Крім того, результати, представлені на фігурі 2, демонструють, що концентрацію на рівні 1400 нг/мл можна розглядати як безпечну стосовно потенційного подовження інтервалу QT.

- Результати із таблиць 1А, 1В та 2 демонструють, що у разі введення певних доз придопідину спостерігався ризик збільшення частоти небажаних явищ в порівнянні з частотою небажаних явищ від попередньо протестованих безпечних доз придопідину. Небажані явища включали без обмеження подовження інтервалу QT, шлунково-кишкові розлади та психічні розлади. Проблемою для вирішення за допомогою даної заявки було передбачення нових складів із вищою дозою придопідину, які знижують частоту небажаних явищ. Запобігаючи досягненню дуже високих значень C_{max} заявники можуть обмежити небажані явища, як такі, що показані у прикладі 1. Невідомим було те, що з метою зведення до мінімуму деяких або усіх небажаних явищ, пов'язаних із дозою придопідину, необхідно було не допускати підвищення C_{max} придопідину до пікового значення. Із розумінням проблеми, заявники винайшли даний винахід - лікарську форму придопідину із модифікованим вивільненням, яка запобігала підвищенню C_{max} вище попередньо протестованих безпечних доз.

Приклад 2. Лікарські форми придопідину

Склали лікарські форми, які містили 90 мг придопідину, та тестували їх in vitro щодо

швидкості розчинення.

Лікарські форми, які містили 101,6 мг придопідину HCl (еквівалентно 90 мг основи придопідину), складали матричним способом із застосуванням допоміжних речовин у комбінації із декількома гідрофільними (розчинними у воді) та/або гідрофобними (нерозчинними у воді) носіями.

Гідрофільна матриця, система із модифікованим вивільненням, являє собою динамічну систему, яка включає зволоження полімерів, гідратацію полімерів, утворення гелю, набухання та розчинення полімерів. Швидкість вивільнення лікарського засобу визначається за дифузією (якщо він розчинний) через гель та швидкістю руйнування таблетки. Разом з цим, інші розчинні допоміжні речовини та лікарські засоби будуть також змочуватись, розчинятись та дифундувати з матриці, у той час як нерозчинні матеріали будуть утримуватись на місці, доки навколишній комплекс із полімеру/допоміжної речовини/лікарського засобу не зруйнується або розчиниться.

Одержання лікарських форм придопідину із модифікованим вивільненням (MR)

Матричну таблетку одержували за допомогою способу вологої грануляції. Гранулу одержували для застосування у комбінації з носієм або носіями та вибраними допоміжними речовинами з одержанням складів із модифікованим вивільненням.

Одержання гранулятів придопідину

Грануляція з великим зусиллям зсуву. Усі інгредієнти для грануляції додавали в чашу гранулятора та попередньо змішували (подрібнювач в режимі середньої/високої швидкості; мішалка в режимі середньої/низької швидкості) протягом часу, достатнього для забезпечення однорідності суміші та руйнування будь-яких агломератів. Додавали гранулюючу рідину та суміш (подрібнювач в режимі високої швидкості; мішалка в режимі середньої швидкості). Необхідна кількість гранулюючої рідини в значній мірі залежить від складу. Гранули висушували за допомогою сушарки з псевдозрідженим шаром та мололи за допомогою млина Quadro Comill.

Дані щодо гранул із дозою придопідину 90 мг або вищою наведені у таблиці 3.1, таблиці 3.2 та таблиці 3.3 відповідно.

Таблиця 3.1

Композиція гранул R1-R3

№ партії	Застосування	R1	R2	R3
Композиція	-	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
Придопідин HCl	Лікарська речовина	101,6	101,6	101,6
Етилцелюлоза (Ethocel™ 7 Premium)	Зв'язувальна речовина	20,4	20,4	50,8
СаНРО ₄	Нерозчинний наповнювач	-	178,0	101,6
Пептизований крохмаль (Starch 1500®)	Наповнювач, розпушувач, зв'язувальна речовина	-	-	50,8
Загальна вага	-	122,0	300,0	304,8

Таблиця 3.2

Композиція гранул R4 на основі складу капсул HD із IR

№ партії	Застосування	R4
Композиція	-	мг/табл.
Придопідин HCl	Лікарська речовина	127,0
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH 102)	Розбавляюча речовина/розпушувач	65,0
Гідроксипропілцелюлоза (Klucel)	Зв'язувальна речовина	10,0
Загальна вага	-	202,0

Таблиця 3.3

Композиція гранул R5

№ партії	Застосування	R5
Композиція	-	мг/табл.
Придопідин HCl	Лікарська речовина	101,6
Силікатована мікрокристалічна целюлоза (Prosolv® SMCC 90)	Наповнювач	63,2

Тестування лікарських форм на розчинність

- Для звичайного розчинення таблеток придопідину застосовували прилад USP №1 (із кошиком), який обертався зі швидкістю 100 об./хв. протягом 2 годин, за 37 °C у 500 мл 0,1 н. HCl, а потім у фосфатному буфері з pH 6,8 протягом 12 годин. Фосфатний буфер одержували шляхом розчинення 6,805 г двохошовного фосфату KH_2PO_4 та 4,48 мл 5М NaOH, розведеного до 1000 мл деіонізованою водою, та ретельно перемішували. Зразок тестували за допомогою набору з УФ-детектором при 268 нм і згодом повертали до посудини, в якій відбувалось розчинення. Такі ж результати щодо розчинення одержували із застосуванням приладу USP №2 (із лопаттю) зі швидкістю 75 об./хв.

Приклад 3. Лікарські форми придопідину із модифікованим вивільненням (MR) за даним винаходом

- Лікарські форми утворювали з грануляту R5 та включали у даний винахід. Лікарські форми, включені у даний винахід, представлені у таблиці 4.

Таблиця 4

Лікарські форми, включені у даний винахід

Інгредієнти складу	Композиція (мг)/№ дослідного зразка		
	MR-1	MR-2	MR-3
Придопідин HCl	101,6	101,6	101,6
Силікатована мікрокристалічна целюлоза (Prosolv® SMCC 90)	63,2	63,2	63,2
Гідроксипропілметилцелюлоза (Methocel™ K100M Premium CR)	**	150,0	150,0
Гідрогенізована рицинова олія(HCO)	150,0	**	**
Лактоза SD	70,0	70,0	70,0
Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil®)	7,2	7,2	7,2
Стеарат магнію	8,0	8,0	8,0
Етилцелюлоза (Surelease®)	**	**	6,0-12,0
Усього	400,0±5 %*	400,0±5 %	406,0-412,0 ± 5 %

Результати розчинення in vitro представлені в таблиці 5 та на фігурі 3.

Таблиця 5

Профіль розчинення in vitro лікарських форм MR-1, MR-2 та MR-3

Час відбору проб (хв.)	pH	% розчинення		
		MR-1	MR-2	MR-3 (8 мг етилцелюлози/таблетка)
60	1,2	41	35	9
120	1,2	57	54	24
180	6,8	68	67	37
240	6,8	75	76	48
360	6,8	86	88	64
480	6,8	92	96	77
600	6,8	97	101	86
720	6,8			94

20

Окрім профілів розчинення складів, визначених одразу ж після їх одержання (T0), також

визначали профілі розчинення складів MR-1, MR-2 та MR-3 через 3 місяці (3М) та 4 місяці (4М), як показано у таблиці 5А. Крім того, визначали профілі розчинення різних партій, і вони також показані у таблиці 5А. Для кожного складу партія 1 є тією ж партією, показаною у таблиці 5.

Таблиця 5А

Профіль розчинення різних партій складів MR-1, MR-2 та MR-3

MR-1							
Час	Час	Партія 1			Партія 2	Партія 3	Партія 4
години	хв.	T0	3М	4М	T0	T0	T0
1	60	41	33	34	36	35	34
2	120	57	46	49	50	49	47
3	180	68	60	65	60	58	56
4	240	75	67	72	68	65	63
6	360	86	77	82	79	75	73
8	480	92	84	89	87	83	81
10	600	97	89	95	92	89	87
12	720	100	92	99	96	93	92
14	840	102	95	101	99	96	96
MR-2							
Час	Час	Партія 1			Партія 2	Партія 3	Партія 4
години	хв.	T0	3М	4М	T0	T0	T0
1	60	36	31	31	36	28	
2	120	54	46	46	53	42	28
3	180	67	61	62	66	55	42
4	240	76	69	72	76	65	54
6	360	88	81	87	89	78	63
8	480	96	88	92	97	88	75
10	600	101	93	97	103	94	83
12	720	104	96	100	107	98	88
14	840	106	98	102	109	100	92
MR-3							
Час	Час	Партія 1 ⁱ	Партія 2 ⁱⁱ	Партія 3 ⁱⁱⁱ			
години	хв.	T0	T0	T0		3М	
1	60	9	5	6		16	
2	120	24	15	18		30	
3	180	37	26	31		45	
4	240	48	35	42		55	
6	360	64	50	58		71	
8	480	77	63	72		-	
10	600	87	73	-		90	
12	720	94	82	90		97	
14	840	100	89	-		-	

i. 8 мг етилцелюлози/таблетка

ii. 10 мг етилцелюлози/таблетка

iii. 7 мг етилцелюлози/таблетка

5

Приклад 4. Лікарські форми придопідину з негайним вивільненням (IR)

У порівнянні з лікарськими формами придопідину з MR лікарські форми придопідину з IR майже повністю розчинялись через приблизно 20-30 хвилин. Ілюстративні профілі розчинення лікарських форм придопідину з IR показані в таблиці 5.1. Композиція лікарських форм із IR із таблиці 5.1 показана у таблиці 5.2.

10

Таблиця 5.1

Зміна розчинності капсул із придопідіном - лікарські форми з IR

Діюча речовина (мг)	Партія	pH	% розчинення					
			5 хв.	10 хв.	15 хв.	20 хв.	30 хв.	60 хв.
22,5	AA	1,2	62,1	97,5	99,4	99,4	99,9	99,6
22,5	AA	4,0	38,8	96,3	98,1	98,3	98,3	98,5
22,5	AA	6,8	65,3	94,1	96,1	96,7	96,9	97,0
45	DD	1,2	30,0	83,3	93,5	96,9	98,3	98,4
45	DD	4,0	30,3	82,3	94,0	97,4	97,7	97,8
45	DD	6,8	23,4	67,4	94,0	96,5	96,8	96,6

Таблиця 5.2

Композиція лікарських форм із IR

	№ партії	AA	DD
Склад	Застосування	Композиція мг/капсула	
Придопідин HCl	Лікарська речовина	25,4	50,8
Силікатована мікрокристалічна целюлоза (Prosolv® SMCC 90)	Заповнювач	43,2	86,4
Стеарат магнію	Змашувальна речовина	1,4	2,8

5 Додаткові склади, розроблені в ході розробки складів за даним винаходом, представлені у таблиці 5.3. Як можна побачити, склад А складали без носія. Деякі склади, такі як склад В, С та D, містили допоміжні речовини, що регулюють швидкість вивільнення (таблиця 5.3).

Профілі розчинення складів А, В, С та D представлені у таблиці 5.4. Як показано в таблиці 5.4, склад А забезпечував негайне вивільнення лікарської речовини (1 година).

10 Присутність в матричних таблетках гідрофобного носія - гідрогенізованої рицинової олії (НСО) - у кількості до 16% із розчинним наповнювачем (лактозою) (склад В) або без нього (склад С) не призводила до відстроченого вивільнення придопідину, який вивільнявся через приблизно 1 годину в обох випадках.

Результати щодо розчинення складу D, продемонстрували, що 10% гідрофобного носія (НСО) у складі D також забезпечувало вивільнення придопідину за 1 годину.

15

Таблиця 5.3

Склади з різними носіями та кількостями носіїв

№ партії	Застосування	A	B	C	D
Композиція	-	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка
Гранули ¹		R2 300,0	R3 304,8	R3 304,8	R4 202,0
Гідроксипропіл-метилцелюлоза (Methocel™ K100M Premium CR)	Гідрофільний носій	*	*	*	*
Гідрогенізована рицинова олія (HCO)	Гідрофобний носій	*	60,0	60,0	23,0
Лактоза (безводна)	Розчинний наповнювач	*	75,2	*	*
Мікрокристалічна целюлоза та гліцерилмоностеарат (Lubritose™ Blue)	Розчинний наповнювач	*	*	*	*
Колоїдний діоксид кремнію (аеросил)	Засіб, що перешкоджає злежуванню, або регулятор сипучості	5,0	5,0	5,0	1,0
Стеарат магнію	Змашувальна речовина	5,0	5,0	5,2	2,5
Вага таблетки		310,0	450,0	375,0	228,5
Профіль розчинення ²		Вивільнення за 1 год.	Вивільнення за 1 год.	Вивільнення за 1 год.	Вивільнення за 1 год.

1 Гранули R2, R3 та R4 перелічені у таблиці 3.1 або 3.2.

2 Тестування на розчинність проводили за допомогою приладу I із USP за швидкості 100 об./хв. у 900 мл очищеної води за 37 °C.

Таблиця 5.4

Профілі розчинення складів, наведених в таблиці 5.3

	Час/№ партії	5 хв.	1 год.	3 год.	6 год.	9 год.	12 год.
Ступінь вивільнення (%)	A	23	101	109			
	B	18	97				
	C	18	106				
	D	22	88	100			

Узагальнення прикладів 2-4

- 5 Ілюстративні лікарські форми, представлені у прикладі 3 (таблиця 5), показали профілі розчинення *in vitro*, за яких приблизно 41% (MR-1), приблизно 36% (MR-2) та всього лише 9% (MR-3) розчинялось за першу годину. Через 4 години розчинялось приблизно 75% (MR-1), приблизно 76% (MR-2) та приблизно 48% (MR-3) придопідину. Навіть через десять годин не вся кількість придопідину розчинялась у лікарській формі MR-1, а тільки 86% придопідину, включеного у лікарську форму MR-3, розчинялось в порівнянні з лікарськими формами придопідину IR, показаними в прикладі 4, при цьому більше 20% придопідину зрештою розчинялось через 5 хвилин та майже повністю розчинялось через приблизно 20-60 хвилин. Як показано у прикладі 4, було виявлено, що деякі склади, які містили допоміжні речовини, що регулюють швидкість вивільнення, не діяли як склад із модифікованим вивільненням.

- 15 Приклад 5. Розробка фармакокінетичної моделі, придатної для моделювання РК профілю після введення придопідину

- РК профілі в плазмі, одержані в результаті введення лікарських форм, розраховували за допомогою програми для моделювання. Ділянку модуля PKPlus™ моделюючого програмного забезпечення Gastroplus™, доступного від Simulations Plus, Incorporated, спочатку застосовували для визначення найкращого типу моделі ACAT (Advanced Compartmental Absorption and Transit) для дозування придопідину із негайним вивільненням.

- 20 Дані щодо концентрації, одержаної після введення придопідину у формі із негайним вивільненням (IR), застосовували як апроксимацію для IV. Дані щодо IR одержували із

дослідження, опублікованого Helldn et al. (2012). Придопідин давали дозами у кількості або 25,4 мг придопідину HCl (22,5 мг основи придопідину), або 50,8 мг придопідину (45 мг основи придопідину) в капсулах IR повільним метаболізаторам (PM) і швидким метаболізаторам (EM) відповідно. Зразки для РК дослідження відбирали впродовж 50 годин після введення дози.

- 5 Середні дані концентрації в плазмі залежно від часу для групи PM після одноразової дози добували із застосуванням зведених діаграм за допомогою програмного забезпечення цифрового перетворення діаграм UN-SCAN-ITTM, доступного від Silk Scientific Inc. В модуль PK Plus вводили дані концентрації в плазмі для наступних моментів часу в години: 0,0, 0,9, 2, 3, 4, 6, 9, 10,6, 19,7, 25, 33 та 50 годин. Ділянка модуля PK Plus оцінювала середні значення
- 10 фармакокінетичних параметрів та здійснювала розрахунки критерію згоди та інформаційного критерію Акаїке для некомпартментної, однокомпартментної, двокомпартментної та трьохкомпартментної моделей. На основі найнижчого значення інформаційного критерію Акаїке обирали двохкомпартментну модель як таку, що має найкращу відповідність. Модель
- 15 валидували шляхом порівняння із даними із іншого дослідження придопідину (Linskov 2013, Hellden 2012), як показано на фігурах 4 та 5.

- Модель могла імітувати концентрацію придопідину в плазмі повільних метаболізаторів (PM), введеного одноразовою дозою, а також багаторазовими дозами (рівноважний стан). Важливо відмітити, що було показано, що в ході введення багаторазових доз придопідин міг інгібувати власний метаболізм, що керується CYP2D6, у EM-суб'єктів, що означає, що в результаті
- 20 повторного введення доз PM та EM характеризувались аналогічною незахищеністю внаслідок пригнічення пов'язаного з CYP2D6 метаболізму в EM впродовж часу (Linskov 2012). Згідно із представленою моделлю це означає, що у той час як імітація концентрацій в плазмі після введення одноразових доз буде відповідною тільки для PM, результати від рівноважного стану PM можна застосовувати щодо рівноважного стану в EM і, таким чином, генеральної сукупності,
- 25 що включає як EM, так і PM. З тих же причин, очікується, що модель в рівній мірі буде відповідати фенотипам UM та IM.

Приклад 6. Очікувані РК параметри після введення пероральних лікарських форм

- Із застосуванням профілів розчинення лікарських форм, описаних у прикладах 2-4, та фармакокінетичної моделі, описаної у прикладі 5, розраховували очікувані значення
- 30 концентрації в плазмі внаслідок багаторазових введення лікарських форм придопідину MR. Фармакокінетичні параметри розраховували для введення двічі на добу (b.i.d.) складів із IR, які містили різні дози придопідину (з інтервалом 6,5 год. та інтервалом 7 год. між дозами), та введення один раз на добу лікарських форм із модифікованим вивільненням MR-1, MR-2 та MR-3, які містили різні дози придопідину, як після введення одноразової дози, так і за рівноважного
- 35 стану. Дані стосовно 45-157,5 мг IR, введених b.i.d., або лікарських форм із MR (90-315 мг), введених один раз на добу, представлені у таблиці 6 (день 1) та таблиці 7 (рівноважний стан). РК значення, розраховане моделюванням, було рівнозначним середньому значенню C_{max} .

Таблиця 6

Спостережувані та змодельовані PK параметри придопідину у день 1 після введення одноразової дози лікарських форм із IR b.i.d або лікарських форм із MR QD

Назва зразка	AUC день 1, 0-38год. * нг/мл*год.	C _{max} * (нг/мл)	AUC день 1, 0-50 год. * нг/мл*год
Спостережувані, IR 45 мг BID (6,5 год. між ранковою та обідньою дозами)	9556	476	
Змодельовані, IR 45 мг BID (6,5 год. між ранковою та обідньою дозами)	9178	417	10323
Змодельовані, IR 45 мг BID (7 год. між ранковою та обідньою дозами)	9092	414	10301
Змодельовані, IR 6,7 мг BID (7 год. між ранковою та обідньою дозами)		611	15057
Змодельовані, IR 90 мг BID (7 год. між ранковою та обідньою дозами)		818	20166
Змодельовані, IR 112,5 мг BID (7 год. між ранковою та обідньою дозами)		1025	25280
Змодельовані, IR 157,5 мг BID (6,5 год. між ранковою та обідньою дозами)		1450	41635
MR-2 (один раз на добу, 90 мг)	6780	258	7714
MR-3 (один раз на добу, 90 мг)	4809	155	5647
MR-1 (один раз на добу, 90 мг)	6890	269	7825
MR-2 (один раз на добу, 125 мг)		352	10427
MR-3 (один раз на добу, 125 мг)		209	7587
MR-1 (один раз на добу, 125 мг)		367	10583
MR-2 (один раз на добу, 135 мг)		381	11276
MR-3 (один раз на добу, 135 мг)		227	8207
MR-1 (один раз на добу, 135 мг)		397	11445
MR-2 (один раз на добу, 150 мг)		424	12551
MR-3 (один раз на добу, 150 мг)		252	9138
MR-1 (один раз на добу, 150 мг)		442	12737
MR-2 (один раз на добу, 180 мг)		510	15101
MR-3 (один раз на добу, 180 мг)		304	11001
MR-1 (один раз на добу, 180 мг)		531	15325
MR-2 (один раз на добу, 200 мг)		567	16802
MR-3 (один раз на добу, 200 мг)		338	12244
MR-1 (один раз на добу, 200 мг)		591	17050
MR-2 (один раз на добу, 225 мг)		639	18929
MR-1 (один раз на добу, 225 мг)		381	13864
MR-3 (один раз на добу, 225 мг)		666	19208
MR-2 (один раз на добу, 250 мг)		711	21057
MR-3 (один раз на добу, 250 мг)		424	15427
MR-1 (один раз на добу, 250 мг)		740	21367
MR-2 (один раз на добу, 315 мг)		897	26593
MR-3 (один раз на добу, 315 мг)		536	19493
MR-1 (один раз на добу, 315 мг)		934	26879

AUC₀₋₃₈ та AUC₀₋₅₀ може вважатись належною оцінкою AUC_{inf}

Таблиця 7

Фармакокінетичні (PK) параметри придопідину після багаторазового введення добових доз придопідину (лікарські форми IR bid або лікарські форми зі MR QD) за рівноважного стану

Доза та режим	Середнє значення	
	*AUC _{tau,ss} (год. *нг/мл)	C _{max,ss} (нг/мл)
Спостережувані, IR 45 мг BID (6,5 год. між ранковою та обідньою дозами)	12547	807
Змодельовані, IR 45 мг BID (6,5 год. між ранковою та обідньою дозами)	12634	675
Змодельовані, IR 45 мг BID (7 год. між ранковою та обідньою дозами)	12641	670
Змодельовані, IR 6,7 мг BID (6,5 год. між ранковою та обідньою дозами)	18951	1013
Змодельовані, IR 90 мг BID (6,5 год. між ранковою та обідньою дозами)	25270	1351
Змодельовані, IR 112,5 мг BID (6,5 год. між ранковою та обідньою дозами)	31585	1689
Змодельовані, IR 157,5 мг BID (6,5 год. між ранковою та обідньою дозами)	43547	2336
MR-2 (один раз на добу, 90 мг)	9479	495
MR-3 (один раз на добу, 90 мг)	7236	340
MR-1 (один раз на добу, 90 мг)	9591	508
MR-2 (один раз на добу, 100 мг)	10532	550
MR-3 (один раз на добу, 100 мг)	8052	378
MR-1 (один раз на добу, 100 мг)	10657	564
MR-2 (один раз на добу, 125 мг)	13165	688
MR-3 (один раз на добу, 125 мг)	10051	472
MR-1 (один раз на добу, 125 мг)	13322	706
MR-2 (один раз на добу, 135 мг)	14218	743
MR-3 (один раз на добу, 135 мг)	10855	510
MR-1 (один раз на добу, 135 мг)	14387	762
MR-2 (один раз на добу, 150 мг)	15798	826
MR-3 (один раз на добу, 150 мг)	12061	567
MR-1 (один раз на добу, 150 мг)	15986	847
MR-2 (один раз на добу, 180 мг)	18957	991,1
MR-3 (один раз на добу, 180 мг)	14474	680
MR-1 (один раз на добу, 180 мг)	19183	1016
MR-2 (один раз на добу, 225 мг)	23698	1239
MR-1 (один раз на добу, 225 мг)	23981	1271
MR-2 (один раз на добу, 315 мг)	32431	1712
MR-3 (один раз на добу, 315 мг)	28068	1169
MR-1 (один раз на добу, 315 мг)	32824	1757

* інтервал між введеннями доз (tau) = 24 години.

Дані щодо розчинення, представлені для 90 мг лікарських форм, експериментально тестували, як описано в прикладах 2-4. Дані щодо розчинення лікарських форм із дозою вище 90 мг представлені на основі моделювання, для якого використовували профілі від 90 мг зразків.

Результати та обговорення прикладів 5-6

Проблеми безпеки, такі як шлунково-кишкові розлади, психічні розлади та кардіологічні небажані явища, залежать від дози. Зокрема, для QT ці фактори небезпеки пов'язані з максимальною концентрацією (C_{max}) лікарського засобу, а не з AUC. Однак невідомо чи C_{max}, чи AUC відповідають за інші небажані явища, такі як небажані явища, пов'язані з CNS, та небажані явища, пов'язані з GI.

Було показано, що лікарські форми за даним винаходом забезпечують знижену максимальну концентрацію в крові (C_{max}) порівняно з введенням b.i.d. такої ж дози лікарського засобу на добу, при цьому підтримуючи значення AUC на рівні значень із попередніх досліджень (Huntington Study Group HART Investigators 2013, Yebenes 2011).

Було виявлено, що розрахована C_{max}, одержана в результаті введення 90 мг придопідину в

лікарській формі з MR за даним винаходом, була нижчою порівняно з C_{max} , одержаною від 45 мг IR, введеної b.i.d (таблиця 7), забезпечуючи кращий профіль безпеки. Крім того, розраховану $AUC_{tau,ss}$ для введення 90 мг MR можна було порівняти з $AUC_{tau,ss}$, знайденою для суб'єктів, яким вводили 45 мг IR b.i.d у дослідженні MAD. Подібним чином, розрахована C_{max} , одержана в результаті введення 135 мг придопідину у лікарській формі MR, була нижчою порівняно з C_{max} , одержаною від 67,5 мг IR, введеної b.i.d; розрахована C_{max} , одержана в результаті введення 180 мг придопідину в лікарській формі MR, була нижчою порівняно з C_{max} , одержаною від 90 мг IR, введеної b.i.d; розрахована C_{max} , одержана в результаті введення 225 мг придопідину у лікарській формі з MR, була нижчою порівняно з C_{max} , одержаною від 112,5 мг IR, введеної b.i.d, та розрахована C_{max} , одержана в результаті введення 315 мг придопідину в лікарській формі з MR, була нижчою порівняно з C_{max} , одержаною від 157,5 мг IR, введеної b.i.d (таблиця 7). Значення $AUC_{tau,ss}$ для цих доз було вищим, ніж значення $AUC_{tau,ss}$ щодо 45 мг IR b.i.d. Значення $AUC_{tau,ss}$ для цих доз буде зрозумілим фахівцю в даній галузі як відповідне до терапевтично ефективних кількостей складу.

Крім того, розрахована $C_{max,ss}$, одержана в результаті введення лікарських форм із MR, які містили 100 мг та 125 мг придопідину, була нижчою, ніж C_{max} , одержана від 45 мг IR, введеної b.i.d (загальна доза 90 мг на добу; див. таблицю 7). Для 100 мг лікарської форми з MR розраховане значення $AUC_{tau,ss}$ складало приблизно 80% від 45 мг IR b.i.d., а значення $AUC_{tau,ss}$, розраховане для 125 мг лікарської форми MR, було подібним до значення 45 мг IR b.i.d. Важливо відмітити, що обидва значення були вищими ніж середнє значення $AUC_{tau,ss}$, одержане в результаті введення 45 мг IR b.i.d. у дослідженні MAD. Одержані результати демонструють, що навіть для лікарських форм MR, які містять більше ніж одну дозу на добу, введену b.i.d., покращувався профіль безпеки, у той час як клінічна активність підтримувалась.

Приклад 7

Три лікарські форми придопідину одержували відповідно до прикладів 2 та 3, MR-1, MR-2 та MR-3. Періодичне пероральне введення MR-1, MR-2 або MR-3 пацієнту-людині, що страждав від хвороби Гентінгтона, продемонструвало, що частота небажаних явищ зменшувалась порівняно з частотою небажаних явищ із прикладу 1.

Приклад 8

Три лікарські форми придопідину одержували відповідно до прикладів 2-3, MR-1, MR-2 та MR-3, однак кількість придопідину складала 100 мг (113 мг придопідину HCl), а кожен з інших компонентів в MR-1, MR-2 та MR-3 збільшували пропорційно. Періодичне пероральне введення даних лікарських форм пацієнту-людині, що страждав від хвороби Гентінгтона, продемонструвало, що C_{max} дорівнювала попередньо протестованим безпечним дозам або була меншою за них.

Приклад 9

Три лікарські форми придопідину одержували відповідно до прикладів 2-3, MR-1, MR-2 та MR-3, однак кількість придопідину складала 125 мг (141 мг придопідину HCl), а кожен з інших компонентів в MR-1, MR-2 та MR-3 збільшували пропорційно. Періодичне пероральне введення даних лікарських форм пацієнту-людині, що страждав від хвороби Гентінгтона, продемонструвало, що C_{max} дорівнювала попередньо протестованим безпечним дозам або була меншою за них.

Приклад 10

Три лікарські форми придопідину одержували відповідно до прикладів 2-3, MR-1, MR-2 та MR-3, однак кількість придопідину складала 135 мг (153 мг придопідину HCl), а кожен з інших компонентів в MR-1, MR-2 та MR-3 збільшували пропорційно. Періодичне пероральне введення даних лікарських форм пацієнту-людині, що страждав від хвороби Гентінгтона, продемонструвало, що C_{max} дорівнювала попередньо протестованим безпечним дозам або була меншою за них.

Приклад 11

Три лікарські форми придопідину одержували відповідно до прикладів 2-3, MR-1, MR-2 та MR-3, однак кількість придопідину складала 150 мг (170 мг придопідину HCl), а кожен з інших компонентів в MR-1, MR-2 та MR-3 збільшували пропорційно. Періодичне пероральне введення даних лікарських форм пацієнту-людині, що страждав від хвороби Гентінгтона, продемонструвало, що C_{max} дорівнювала попередньо протестованим безпечним дозам або була меншою за них.

Приклад 12

Три лікарські форми придопідину одержували відповідно до прикладів 2-3, MR-1, MR-2 та MR-3, однак кількість придопідину складала 180 мг (203 мг придопідину HCl), а кожен з інших компонентів в MR-1, MR-2 та MR-3 збільшували пропорційно. Періодичне пероральне введення

даних лікарських форм пацієнту-людині, що страждав від хвороби Гентінгтона, продемонструвало, що C_{max} дорівнювала попередньо протестованим безпечним дозам або була меншою за них.

Приклад 13

Три лікарські форми придопідину одержували відповідно до прикладів 2-3, MR-1, MR-2 та MR-3, однак кількість придопідину складала 225 мг (254 мг придопідину HCl), а кожен з інших компонентів в MR-1, MR-2 та MR-3 збільшували пропорційно. Періодичне пероральне введення даних лікарських форм пацієнту-людині, що страждав від хвороби Гентінгтона, продемонструвало, що C_{max} дорівнювала попередньо протестованим безпечним дозам або була меншою за них.

Підводячи підсумок, авторам даного винаходу вдалося скласти терапевтично ефективні лікарські форми з підвищеним профілем безпеки порівняно з введенням b.i.d. тієї ж дози на добу або меншої.

Крім того, для схем лікування гострих і хронічних неврологічних і психоневрологічних захворювань, таких як хвороба Гентінгтона, існує проблема дотримання режиму лікування, так як пацієнт чи наглядач може забути про введення лікарського препарату. Відповідно, пероральні лікарські форми за даним винаходом забезпечують переваги над раніше відомими пероральними лікарськими формами (b.i.d.). Пероральні лікарські форми за даним винаходом пристосовані для введення один раз на добу, що призводить до зменшення кількості таблеток, прийнятих пацієнтами, яким проводять лікування, поліпшення зручності для пацієнтів та доглядачів та призводить до кращого дотримання режиму лікування та менше обтяжує членів сім'ї.

Приклад 14. РК-дослідження на собаках породи бігль після введення одноразової дози складів MR-1, MR-2 та MR-3

Фармакокінетику придопідину на самцях собаки породи бігль досліджували після перорального введення складу із негайним вивільненням (IR) та трьох складів із модифікованим вивільненням (MR). Собак розподіляли на 4 групи: група 1 одержувала одне введення складу MR-1, група 2 одержувала одне введення складу MR-2, та група 3 одержувала одне введення складу MR-3. Кожен зі складів містив 90 мг придопідину. Концентрацію придопідину в плазмі вимірювали у декілька моментів часу через 0,5-36 годин після введення.

Група 4 одержувала 45 мг придопідину в складі з IR двічі з інтервалом 3 год.. Концентрацію придопідину в плазмі вимірювали у декілька моментів часу через 0,5-36 годин після першого введення.

Дослідження проводили натщесерце, починаючи за 12 год. до введення та продовжуючи ще 7 год. після першого введення.

Результати представлено у таблиці 8.

Таблиця 8

Придопідин

№ групи	t1/2 середнє значенн я	Tmax середнє значенн я	Cmax середнє значення	AUC _{INF} середнє значення	AUC ₀₋₂₄ середнє значення	Frel_cmax	Frel_AUC ₀₋₂₄
1 (n=4) (MR-1)	4,2	1,75	1135	6221,9	6336	0,56	0,70
2 (n=8) (MR-2)	3,7	2	1203	7153	7038	0,59	0,78
3 (n=7) (MR-3)	4,8	3,5	907	6846	6743	0,45	0,75
4 (n=6)	5,4	4,0	2031	9125	9004	1,00	1,00

Приклад 15. Додатковий аналіз РК параметрів

Концентрацію придопідину в зразках плазми із прикладу 14 визначали за допомогою рідинної хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією LC-MS/MS. У додатковому аналізі зразки, в яких аналіт містився у вищій концентрації, ніж верхня межа кількісного визначення (ULOQ: 2000 нг/мл придопідину), повторно аналізували після 10-кратного розведення.

Коротко, зразки крові центрифугували (не пізніше ніж протягом 60 хвилин після їх забору) при 2500 g за 5 °C протягом 15 хвилин. Заморожені зразки плазми зберігали в ультранизькотемпературній морозильній камері (-70±10 °C). У зразках плазми концентрацію придопідину вимірювали за допомогою рідинної хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією LC-MS/MS. Як було описано, зразки, в яких аналіт містився у вищій концентрації, ніж верхня межа кількісного визначення (ULOQ: 2000 нг/мл придопідину),

повторно аналізували після 10-кратного розведення.

Для кожного складу з окремих даних розраховували середні значення та значення S.D. у кожний момент часу з одержанням кривої залежності середніх значень концентрації в плазмі від часу.

5 Фармакокінетичний аналіз проводили із застосуванням валідованого програмного забезпечення Phoenix WinNonlin Version 6.3 (Pharsight Corporation, США). Окремі та середні значення фармакокінетичних параметрів розраховували за допомогою некомпартментного способу.

Результати

10 На фігурі 6 показані криві залежності (з S.D.) середніх значень рівня придопідину в плазмі (6a-b) для складів MR-1, MR-2 та MR-3. Два введення складів із негайним вивільненням (IR), введених з інтервалом у 3 години, призводили до початкової пікової концентрації із наступним початковим зниженням, згодом до другого піку із наступною кінцевою фазою виведення. Для порівняння, склад MR мав тривалу абсорбцію із складів MR, що призводило до максимальної

15 концентрації із наступною кінцевою фазою виведення.

Для усіх складів значення $AUC_{(0-inf)}$ та C_{max} нормалізували щодо номінальної дози придопідину, яка складала 12 мг/кг. Значення T_{max} , C_{max} , нормалізованої за дозою, та сумарного впливу, нормалізованого за дозою (значення $AUC_{(0-inf),norm}$), підсумовані в таблиці 9.

Таблиця 9

	Група				
	1 (MR-1) (S.D)	2 (MR-2) (S.D)	3 (MR-3) (S.D)	4 (IR) (1-а доза) (S.D)	4 (IR) (2-а доза) (S.D)
$C_{max,norm}$ [нг/мл]	1110 (200)	1170 (235)	803 (228)	1550 (313)	2030 (538)
T_{max} придопідину	1,94 (0,904)	2,38 (1,03)	3,63 (1,62)	1,16 (0,351)	3,91 (1,14)
$AUC_{(0-inf),norm}$ [год.*нг/мл]	6340 (1610)	7010 (3520)	6080 (2830)		9410 (3380)

20 Як можна побачити, склад MR-1 та MR-2 показали подібні кінетичні профілі, при цьому найбільш повільну абсорбцію спостерігали для складу MR-3. Склад IR призводив до досягнення першого піку придопідину за короткий час після введення дози: через приблизно 1 годину. Для складів MR пікові значення придопідину досягались пізніше: через приблизно 2 години для

25 складу MR-1, 2,5 години для складу MR-2 та 3,5 години для складу MR-3.

Відносні пікові рівні складів із MR в порівнянні з вищим другим піковим рівнем еталонного складу з IR ($F_{rel}C_{max}$), та відносний сумарний вплив ($F_{rel} AUC_{inf}$) розраховували із загальних середніх групових значень (таблиця 10).

Таблиця 10

	1 (MR-1)	2 (MR-2)	3 (MR-3)
$F_{rel}C_{max}$	0,547	0,576	0,396
Середнє значення $F_{rel} AUC_{inf}$	0,721	0,746	0,625

30 Результати показали, що C_{max} , одержана в результаті введення один раз на добу 90 мг придопідину в складах MR-1, MR-2 та MR-3, складала 55%, 58% та 40%, відповідно, від C_{max} , одержаної від 45 мг придопідину в складі з IR, введеного від. AUC_{inf} , одержана в результаті одноразового введення один раз на добу 90 мг придопідину у складах MR-1, MR-2 та MR-3, складала 72%, 75% та 63%, відповідно, від AUC_{inf} , одержаної в результаті введення від 45 мг придопідину в складі з IR.

Приклад 16

40 Таблетовані лікарські форми придопідину одержували із грануляту R1-R4 (таблиці 3.1 або 3.2), і вони представлені в таблиці 11. Профілі розчинення для даних лікарських форм також перелічені в таблиці 11. Тестування на розчинність проводили із застосуванням приладу I із USP при 100 об./хв. у 900 мл очищеної води за 37 °C. Детальні профілі розчинення лікарських форм, перелічених в таблиці 11, показано в таблиці 12.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що лікарські форми, представлені в таблиці 11, характеризуються профілем розчинності лікарських форм із модифікованим вивільненням.

45

Таблиця 11

№	Застосування	MR-4	MR-5	MR-6	MR-7	MR-8	MR-9	MR-10	MR-11
Композиція	-	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.	мг/табл.
Гранули ¹	-	R1 122,0	R4 163,2	R3 304,8	R3 304,8	R1 122,0	R1 122,0	R2 300,0	R4 163,2
Двохосновний фосфат кальцію	Нерозчинний наповнювач	*	*	*	*	154,0	*	*	*
Гідрокси-Пропілметил-целюлоза (HPMC) Methocel K100 PR CR	Гідрофільний носій	122,0	*	90,0	90,0	120,0	120,0	90,0	150,0
(HPMC) Methocel K15M CR	Гідрофільний носій	*	*	*	*	*	*	*	25,0
Гідрогенізована рицинова олія	Гідрофобний носій	30,0	175,0	*	60,0	*	*	*	*
Аеросил	Засіб, що перешкоджає злежуванню	*	*	5,0	5,0	2,0	2,0	5,0	*
Стеарат магнію	Змашувальна речовина	2,0	1,8	5,2	5,2	2,0	2,0	5,0	1,8
LubriTose Blue ²	Змашувальна речовина	*	160,0	*	*	*	*	*	*
LubriTose Yellow	Змашувальна речовина	*	*	*	*	*	*	*	160,0
Безводна лактоза	Розчинний наповнювач	*	*	150,0	75,0	*	154,0	100	*
Вага таблетки		276,0	500,0	555,0	540,0	400,0	400,0	500,0	500,0
Профіль розчинення ³		вивільнення за 12 год.	вивільнення за 9-10 год.	вивільнення за 9 год.	вивільнення за 9 год.	вивільнення за 9 год.	вивільнення за 9 год.	вивільнення за 9 год.	вивільнення за 9-12 год.

1 Гранули R1, R2, R3 та R4 перелічені в таблицях 3.1 або 3.2.

2 Лактоза + (2% - 10% гліцерилмоностеарату): yellow містить 10% GMS, а blue містить 2% GMS.

Тестування на розчинність проводили за допомогою приладу I із USP за швидкості 100 об./хв. у 900 мл очищеної води за 37 °С.

Профілі розчинення складів із таблиці 11

	Час/Партія	5 хв.	1 год.	3 год.	6 год.	9 год.	12 год.
Ступінь вивільнення (%)	MR-4	8	37	62	83	94	99
	MR-5	12	40	65	83	94	101
	MR-6	3	30	60	84	92	95
	MR-7	5	36	67	88	97	100
	MR-8	6	37	68	91	103	
	MR-9	3	32	68	94	105	
	MR-10	4	38	72	95	102	
	MR-11	5	32	60	82	93	100

Джерела інформації:

5 Clinicaltrials.gov Clinical Trial Identifier NCT02006472, "A Phase 2, to Evaluating the Safety and Efficacy of Pridopidine Versus Placebo for Symptomatic Treatment in Patients With Huntington's Disease."

de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F, Reilmann R, Rosser A, Barker RA, Saft C, Magnet MK, Sword A, Rembratt A, Tedroff J; MermaiHD study investigators, "Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, " Lancet Neurol. 2011 Dec; 10(12): 1049-57. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70233-2. Epub2011 Nov 7.

Huntington Study Group HART Investigators, "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease, " Mov Disord. 2013 Sep;28(10):1407-15. doi: 10.1002/mds.25362. Epub 2013 Feb 28.

15 Hellden A, Panagiotidis G, Johansson P, Waters N, Waters S, Tedroff J, Bertilsson L. "The dopaminergic stabilizer pridopidine is to a major extent N-depropylated by CYP2D6 in humans" Eur J Clin Pharmacol. 2012 Sep; 68(9): 1281-6. Epub 2012 Mar 8.

Lindskov Krog P, Osterberg O, Gundorf Drewes P, Rembratt A, Schultz A, Timmer W. "Pharmacokinetic and tolerability profile of pridopidine in healthy-volunteer poor and extensive CYP2D6 metabolizers, following single and multiple dosing" Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2013 Mar;38(1):43-51. Epub 2012 Sep 5.

25 Østerberg, et al. "A single center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple-ascending doses of pridopidine in healthy volunteers" Poster presented at Sixth Annual Huntington Disease Clinical Research Symposium, Nov 2012, Seattle, Washington, USA. Neurotherapeutics.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

30 1. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням, яка містить терапевтично ефективну кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що регулює швидкість вивільнення, де допоміжна речовина, що регулює швидкість вивільнення, являє собою полімерний матеріал, вибраний із групи, яка включає гідрогенізовану рицинову олію, поліетиленоксид, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC),

35 гідроксипропілцелюлозу (HPC), полівініловий спирт (PVA), полімер на основі вінілового спирту, поліакрилати, поліметакрилати, співполімери етилакрилату та метилметакрилату, гліцерилмоноостеарат та їх суміші, і де тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} приблизно 1400 нг/мл або менше або зі значенням C_{max} від приблизно 244 нг/мл до приблизно 1568 нг/мл в рівноважному стані.

40 2. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за п. 1, де тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} а) приблизно 1157 нг/мл або менше, б) приблизно 906 нг/мл або менше або с) приблизно 499 нг/мл або менше, або

45 тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} а) приблизно 718 нг/мл або менше, вимірюваним після

введення одноразової дози, b) приблизно 486 нг/мл або менше, виміряним після введення одноразової дози, або c) приблизно 327 нг/мл або менше, виміряним після введення одноразової дози, або

5 тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із C_{max} a) від приблизно 382 нг/мл до приблизно 1568 нг/мл, b) від приблизно 871 до 1568 нг/мл, c) від 382 до 1287 нг/мл або d) від 639 до 1287 нг/мл, або

тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із C_{max} a) від приблизно 244 нг/мл до приблизно 1002 нг/мл, b) від 244 до 813 нг/мл, c) від 493 до 1002 нг/мл або d) від 324 до 813 нг/мл.

10 3. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за п. 1 або п. 2, де AUC_{tau} становить приблизно 5253 нг·год./мл або більше, або AUC_{0-inf} становить приблизно 2249 нг·год./мл або більше, або

середнє значення AUC_{tau} становить a) приблизно 7178 нг·год./мл або більше, b) приблизно 14185 нг·год./мл або більше або c) приблизно 18065 нг·год./мл або більше, або

15 де середнє значення AUC_{0-inf} становить приблизно a) 5043 нг·год./мл або більше, b) приблизно 7897 нг·год./мл або більше або c) приблизно 13594 нг·год./мл або більше.

4. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-3, де лікарська форма містить приблизно 90 мг, приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 135 мг, приблизно 150 мг, приблизно 180 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг або приблизно 315 мг придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

20 5. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-4, де тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} , яке знижене на величину у відсотках порівняно з середнім значенням C_{max} , одержаним в результаті введення b.i.d. лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі, де величина у відсотках становить щонайменше 5 %, або

де величина у відсотках становить a) щонайменше 10 %, b) щонайменше 20 %, c) щонайменше 30 %, d) щонайменше 40 %, e) щонайменше 50 %, f) щонайменше 60 %, g) щонайменше 70 %, h) від 10 до 60 %, i) від 20 до 50 %, j) приблизно 25 %, k) приблизно 35 % або l) приблизно 50 %.

30 6. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-5, де середній час, необхідний для досягнення максимальної концентрації лікарського засобу в плазмі крові, сироватці крові або крові після введення лікарського засобу становить більше 2 годин або більше 4 годин, або

де фармацевтично прийнятна сіль придопідину являє собою хлористоводневу сіль.

35 7. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-6, де профіль в плазмі крові *in vivo* виміряний у рівноважному стані або після введення одноразової дози і де необов'язково AUC_{0-inf} розрахований виходячи з AUC_{0-24} , і де a) тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{0-inf} , яке становить щонайменше приблизно 50 % від середнього значення AUC_{0-inf} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської

40 форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі; b) тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{0-inf} , яке становить щонайменше приблизно 55 % від середнього значення AUC_{0-inf} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить

45 половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі; або c) тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{0-inf} , яке становить щонайменше приблизно 75 % від середнього значення AUC_{0-inf} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської

50 форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

8. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-7, де a) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 50 % придопідину через 1 годину після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C; b) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 75 % придопідину через 3 години після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із pH 6,8 протягом 12 годин; або c) із твердої пероральної лікарської форми

60 вивільняється не менше 80 % придопідину через 10 годин після поміщення пероральної

лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин, або

- 5 де а) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 30 % придопідину через 2 години після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин; б) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 50 % придопідину через 4 години після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину
10 протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин; с) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 65 % придопідину через 6 годин після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин; або d)
15 із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не менше 75 % придопідину через 12 годин після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин, де переважно лікарська форма представлена у вигляді таблетки.

- 20 9. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-8, де полімерний матеріал являє собою комбінацію щонайменше гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) та гідрогенізованої рицинової олії, або

- 25 де: (а) полімерний матеріал являє собою гідроксипропілметилцелюлозу, і гідроксипропілметилцелюлоза становить приблизно 38 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, (b) полімерний матеріал являє собою гідрогенізовану рицинову олію, і гідрогенізована рицинова олія становить приблизно 38 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, або (с) полімерний матеріал являє собою гідроксипропілметилцелюлозу, і гідроксипропілметилцелюлоза становить приблизно 37 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, і етилцелюлоза становить від приблизно 1,5 % до приблизно 3,0 % за вагою
30 твердої пероральної лікарської форми.

10. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за п. 9, де загальна кількість допоміжних речовин, що регулюють швидкість вивільнення, становить від приблизно 8 % до приблизно 70 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 10 % до приблизно 50 % від загальної ваги лікарської форми або від приблизно 20 % до приблизно 50 % від загальної
35 ваги лікарської форми, від приблизно 30 % до приблизно 50 % або від приблизно 30 % до приблизно 40 % від загальної ваги лікарської форми, або

- де полімерний матеріал становить від 10 до 50 %, від 20 до 50 %, від 30 до 50 %, від 30 до 40 %, від 35 до 40 %, щонайменше 10 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, приблизно 37 %, приблизно 38 % або приблизно 40
40 % за вагою твердої пероральної лікарської форми,

де необов'язково співвідношення ваги придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та допоміжної речовини, що регулює швидкість вивільнення, становить від приблизно 0,2:1 до приблизно 1:1, переважно від приблизно 0,3:1 до приблизно 0,8:1, переважно від приблизно 0,5:1 до приблизно 0,7:1.

- 45 11. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-10, яка додатково містить (а) етилцелюлозу, де загальна кількість етилцелюлози переважно становить від приблизно 0,5 % до приблизно 10 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 0,5 % до приблизно 7,2 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,0 % до приблизно 5 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,0 % до приблизно 3,0 %
50 від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,5 % до приблизно 3,0 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,5 % до приблизно 2,4 % від загальної ваги лікарської форми, приблизно 1,5 % за вагою твердої пероральної лікарської форми або приблизно 2,4, або 2,9 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, або

- (b) мукоадгезивну речовину, вибрану з групи, яка включає розчинні у воді або нерозчинні у воді
55 гідрофільні полімери, полімери, які мають сітки, що здатні до набухання, гідрогелі та полімери з групами, які можуть перехресно зшиватися з іншими полімерами або із слизовою оболонкою, при цьому переважно мукоадгезивна речовина являє собою поліетиленоксид, і де придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль міститься у кількості від приблизно 15 % до приблизно 60 %, від приблизно 25 % до приблизно 50 % або приблизно 25 % за вагою лікарської форми.

12. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням, яка містить терапевтично ефективну кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що регулює швидкість вивільнення, де допоміжна речовина, що регулює швидкість вивільнення, являє собою полімерний матеріал, вибраний із групи, яка включає гідрогенізовану рицинову олію, поліетиленоксид, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC), полівініловий спирт (PVA), полімер на основі вінілового спирту, поліакрилати, поліметакрилати, співполімери етилакрилату та метилметакрилату, гліцерилмоностеарат та їх суміші, і при цьому тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням C_{max} , яке є нижчим за середнє значення C_{max} , одержане в результаті введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить:

а) половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі, або

б) від 10 до 49 % кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі, або

де а) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить більше 45 мг придопідину; б) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 90 мг придопідину, а лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; в) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 100 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; г) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 125 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; д) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 135 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; е) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 150 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; ж) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 165 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; з) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 180 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; и) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 195 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; к) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 210 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; л) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 225 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; м) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 240 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; н) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 255 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; о) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 270 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; п) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 285 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; р) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 300 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; с) кількість придопідину або його фармацевтично прийнятної солі становить щонайменше приблизно 315 мг придопідину, а тверда пероральна лікарська форма з негайним вивільненням містить приблизно 45 мг придопідину; т) кількість придопідину або його

вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі, де величина у відсотках становить щонайменше 5 %, або

де величина у відсотках становить а) щонайменше 10 %, б) щонайменше 20 %, с) щонайменше 30 %, d) щонайменше 40 %, е) щонайменше 50 %, f) щонайменше 60 %, g) щонайменше 70 %, h) від 10 до 60 %, i) від 20 до 50 %, j) приблизно 25 %, k) приблизно 35 % або l) приблизно 50 %.

15. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 12-14, де середній час, необхідний для досягнення максимальної концентрації лікарського засобу в плазмі крові, сироватці крові або крові після введення лікарського засобу становить більше 2 годин або більше 4 годин, або

де фармацевтично прийнятна сіль придопідину являє собою хлористоводневу сіль.

16. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 12-15, де профіль в плазмі крові *in vivo* вимірний у рівноважному стані або після введення одноразової дози і де необов'язково AUC_{0-inf} розрахований, виходячи з AUC_{0-24} , і де а) тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{0-inf} , яке становить щонайменше приблизно 50 % від середнього значення AUC_{0-inf} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі; б) тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{0-inf} , яке становить щонайменше приблизно 55 % від середнього значення AUC_{0-inf} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі; або с) тверда пероральна лікарська форма забезпечує профіль концентрації придопідину в плазмі крові *in vivo* із середнім значенням AUC_{0-inf} , яке становить щонайменше приблизно 75 % від середнього значення AUC_{0-inf} , одержаного за допомогою введення b.i.d. твердої пероральної лікарської форми з негайним вивільненням, яка містить половину кількості придопідину або його фармацевтично прийнятної солі.

17. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 12-16, де а) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 50 % придопідину через 1 годину після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C; б) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 75 % придопідину через 3 години після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин; або с) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не менше 80 % придопідину через 10 годин після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин, або

де а) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 30 % придопідину через 2 години після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин; б) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 50 % придопідину через 4 години після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин; с) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не більше 65 % придопідину через 6 годин після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин; або d) із твердої пероральної лікарської форми вивільняється не менше 75 % придопідину через 12 годин після поміщення пероральної лікарської форми у прилад із кошиком, що обертається зі швидкістю 100 обертів за хвилину протягом 120 хвилин, у 500 мл 0,1 н. HCl за температури 37 °C, а потім у фосфатний буфер із рН 6,8 протягом 12 годин, де переважно лікарська форма представлена у вигляді таблетки.

18. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 12-17, де полімерний матеріал являє собою комбінацію щонайменше гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) та гідрогенізованої рицинової олії, або

де: (а) полімерний матеріал являє собою гідроксипропілметилцелюлозу, і гідроксипропілметилцелюлоза становить приблизно 38 % за вагою твердої пероральної

лікарської форми, (b) полімерний матеріал являє собою гідрогенізовану рицинову олію, і гідрогенізована рицинова олія становить приблизно 38 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, або (c) полімерний матеріал являє собою гідроксипропілметилцелюлозу, і гідроксипропілметилцелюлоза становить приблизно 37 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, і етилцелюлоза становить від приблизно 1,5 % до приблизно 3,0 % за вагою твердої пероральної лікарської форми.

19. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за п. 18, де загальна кількість допоміжних речовин, що регулюють швидкість вивільнення, становить від приблизно 8 % до приблизно 70 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 10 % до приблизно 50 % від загальної ваги лікарської форми або від приблизно 20 % до приблизно 50 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 30 % до приблизно 50 % або від приблизно 30 % до приблизно 40 % від загальної ваги лікарської форми, або

де полімерний матеріал становить від 10 до 50 %, від 20 до 50 %, від 30 до 50 %, від 30 до 40 %, від 35 до 40 %, щонайменше 10 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, приблизно 37 %, приблизно 38 % або приблизно 40 % за вагою твердої пероральної лікарської форми,

де необов'язково співвідношення ваги придопідину або його фармацевтично прийнятної солі та допоміжної речовини, що регулює швидкість вивільнення, становить від приблизно 0,2:1 до приблизно 1:1, переважно від приблизно 0,3:1 до приблизно 0,8:1, переважно від приблизно 0,5:1 до приблизно 0,7:1.

20. Тверда пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 12-19, яка додатково містить (a) етилцелюлозу, де загальна кількість етилцелюлози переважно становить від приблизно 0,5 % до приблизно 10 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 0,5 % до приблизно 7,2 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,0 % до приблизно 5 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,0 % до приблизно 3,0 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,5 % до приблизно 3,0 % від загальної ваги лікарської форми, від приблизно 1,5 % до приблизно 2,4 % від загальної ваги лікарської форми, приблизно 1,5 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, або приблизно 2,4, або 2,9 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, або

(b) мукоадгезивну речовину, вибрану з групи, яка включає розчинні у воді або нерозчинні у воді гідрофільні полімери, полімери, які мають сітки, що здатні до набухання, гідрогелі та полімери з групами, які можуть перехресно зшиватися з іншими полімерами або із слизовою оболонкою, при цьому переважно мукоадгезивна речовина являє собою поліетиленоксид, і де придопідин або його фармацевтично прийнятна сіль міститься у кількості від приблизно 15 % до приблизно 60 %, від приблизно 25 % до приблизно 50 % або приблизно 25 % за вагою лікарської форми.

21. Фармацевтичний склад, який містить тверду пероральну лікарську форму з модифікованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-20 та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин, вибраних із групи, яка включає зв'язувальну речовину, наповнювач, пластифікатор, регулятор сипучості та змащувальну речовину, а також їх суміші, де необов'язково

(a) зв'язувальна речовина вибрана із групи, яка включає крохмаль, пептизований крохмаль, поліетиленоксид, полімери на основі целюлози, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, полівінілпіролідон, полівініловий спирт та їх суміші,

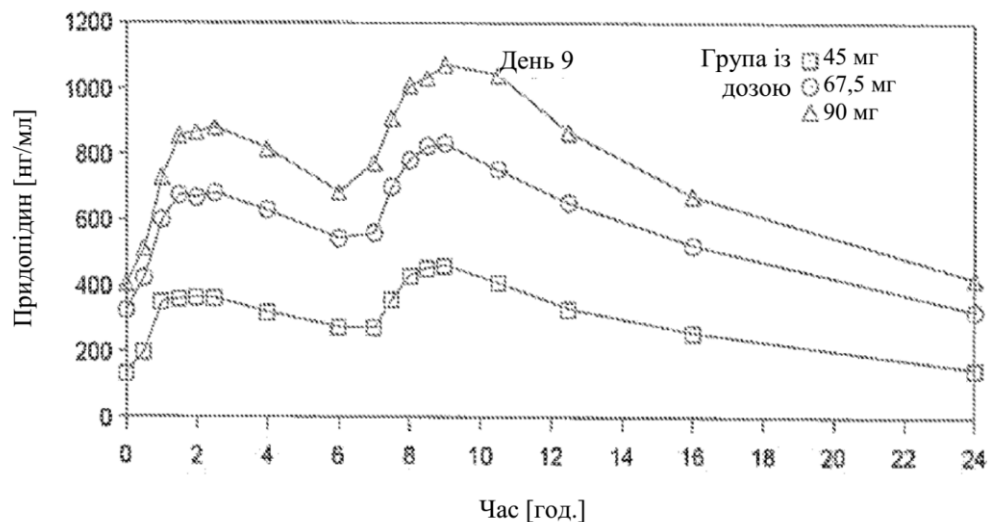
(b) наповнювач вибраний із групи, яка включає мікрокристалічну целюлозу, цукрові сфери, лактозу, сорбіт, декстрозу, цукрозу, маніт, двоосновний або триосновний фосфат кальцію, сульфат кальцію, крохмаль, Retalac та їх суміші, де необов'язково наповнювач являє собою (i) мікрокристалічну целюлозу, (ii) силікатовану мікрокристалічну целюлозу або (iii) їх суміш, де наповнювач переважно становить від 5 % до приблизно 64 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 10 % до приблизно 50 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 15 % до приблизно 45 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 20 до 40 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, приблизно 34 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, приблизно 16 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, приблизно 17 % за вагою твердої пероральної лікарської форми або приблизно 18 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, найбільш переважно, де наповнювач являє собою суміш силікатованої мікрокристалічної целюлози та лактози, і де силікатована мікрокристалічна целюлоза становить приблизно 16 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, а лактоза становить приблизно 17 % або приблизно 18 % за вагою твердої пероральної лікарської форми,

(c) пластифікатор вибраний із групи, яка включає поліетиленгліколь, триетилцитрат, трибутилцитрат, гліцерин, дибутилсебацінат, триацетин, діетилфталат та їх суміші,

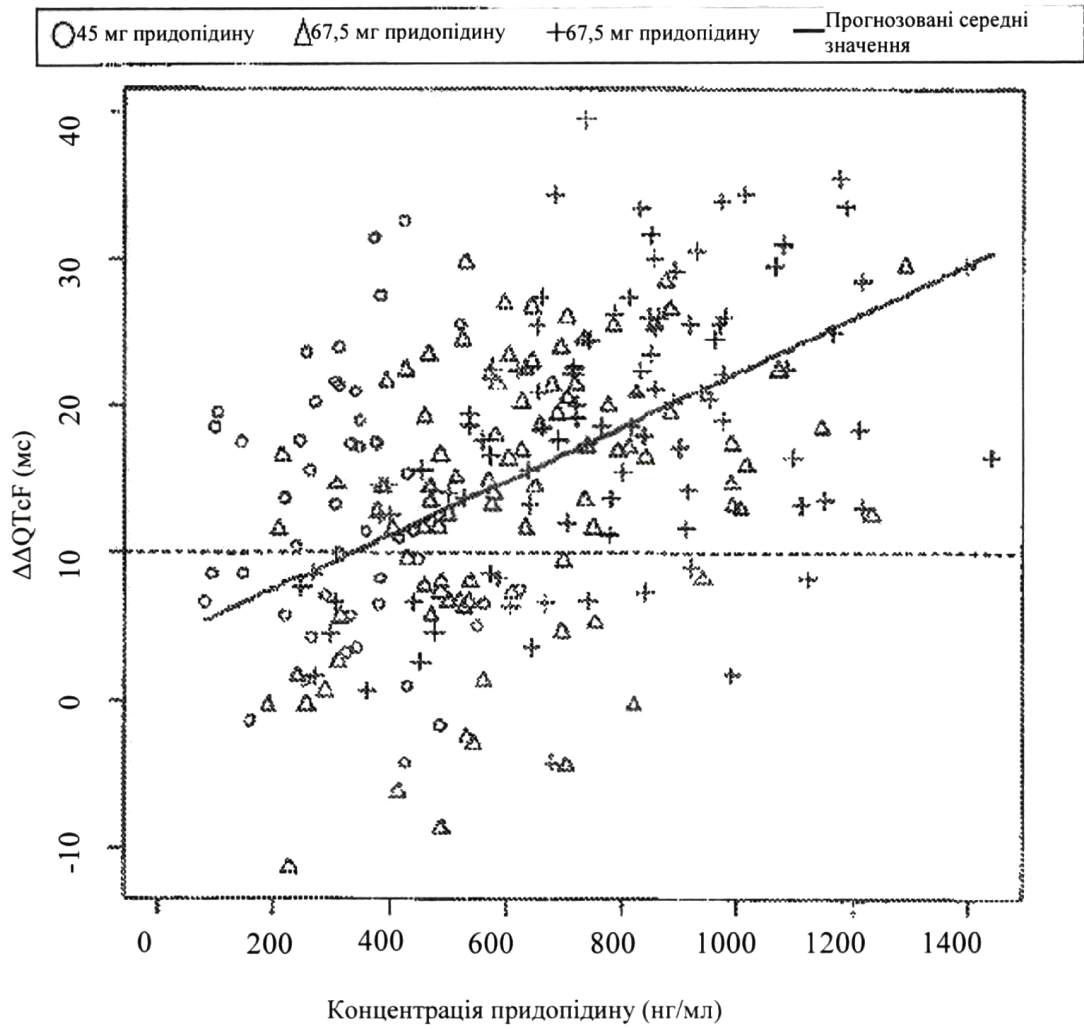
(d) регулятор сипучості вибраний із групи, яка включає крохмаль, пептизований крохмаль, діоксид кремнію, колоїдний діоксид кремнію, тальк та їх суміші, і де регулятор сипучості переважно становить від 0,2 % до приблизно 4 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 0,4 % до приблизно 3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 0,43 % до приблизно 2,0 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 4 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 2,0 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до 1,8 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, приблизно 1,7 % за вагою твердої пероральної лікарської форми або приблизно 1,8 % за вагою твердої пероральної лікарської форми,

(e) де змащувальна речовина вибрана із групи, яка включає стеарилфумарат натрію, стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, тальк, гліцерилбегенат, гліцерилмоностеарат та їх суміші, де змащувальна речовина переважно становить від 0,3 % до приблизно 4 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 0,5 % до приблизно 3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,1 % до приблизно 2,0 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 4 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,7 % до приблизно 2,3 % за вагою твердої пероральної лікарської форми, від 1,8 % до приблизно 2,2 % за вагою твердої пероральної лікарської форми або приблизно 2% за вагою твердої пероральної лікарської форми.

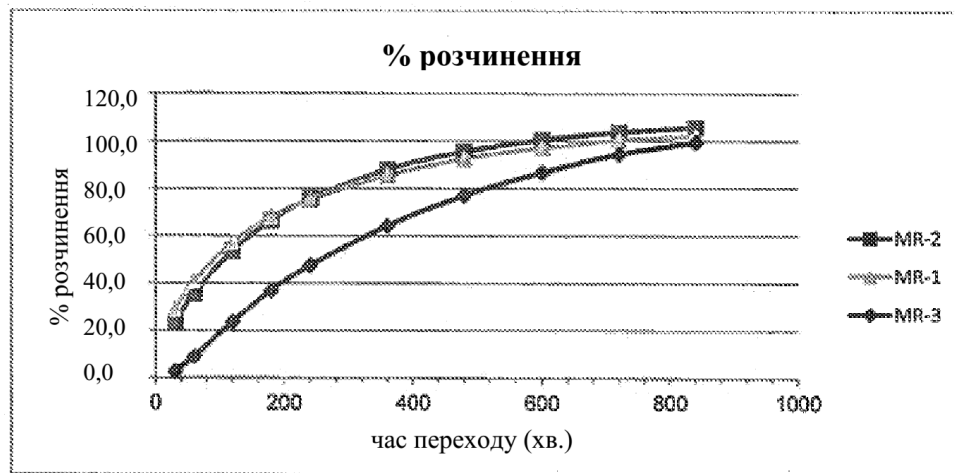
22. Застосування твердої пероральної лікарської форми з модифікованим вивільненням або фармацевтичного складу за будь-яким із пп. 1-21 у лікуванні хвороби Гентінгтона, хвороби Паркінсона, ятрогенного та неятрогенного паркінсонізму, дискінезій, дистоній, хвороби Туретта, ятрогенних та неятрогенних психозів та галюцинозів, шизофренічного розладу або шизофреніформного захворювання, афективних та тривожних розладів, маніакально-депресивного психозу, депресивного синдрому, obsесивно-компульсивного синдрому, розладу сну, розладу аутичного спектра, ADHD, вікового когнітивного порушення, зловживання алкоголем та речовинами, які застосовують як наркотичні засоби, хвороби Альцгеймера або синдрому Ретта.



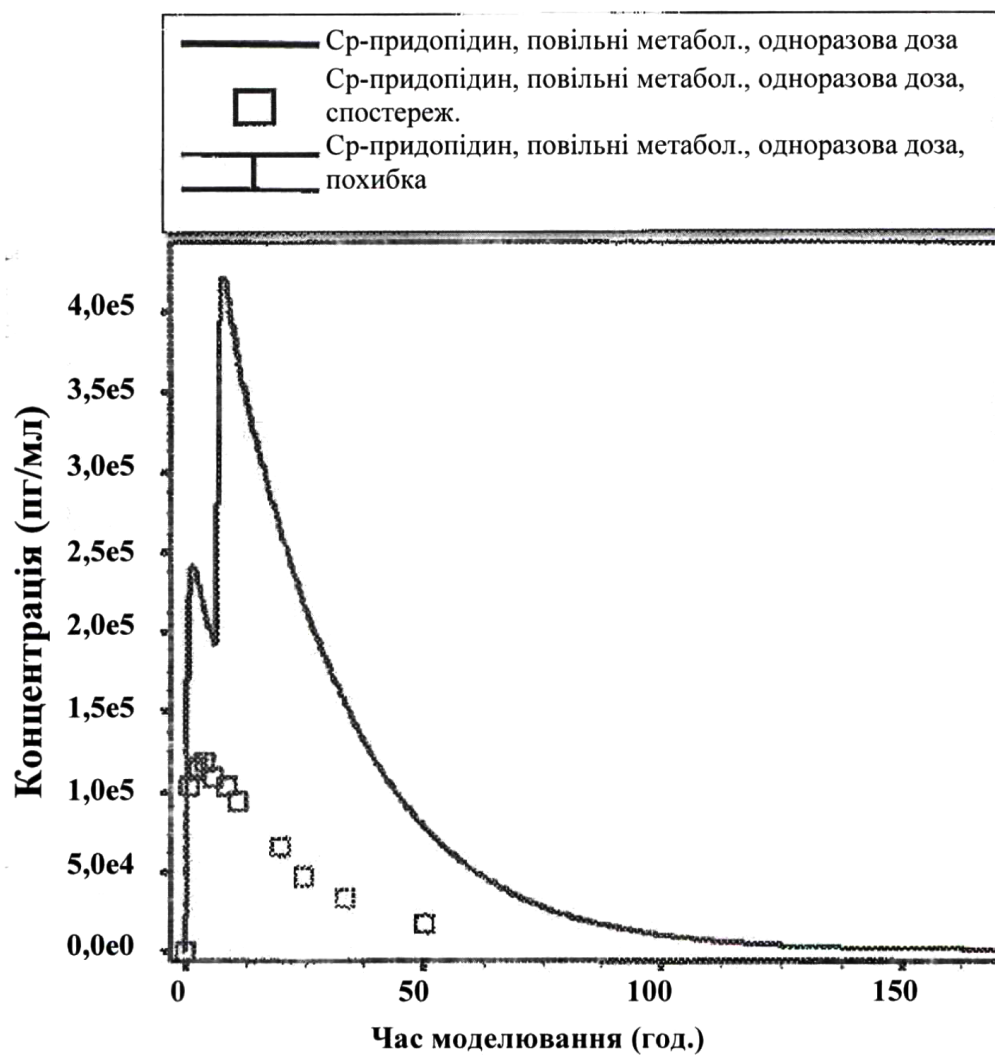
Фіг. 1



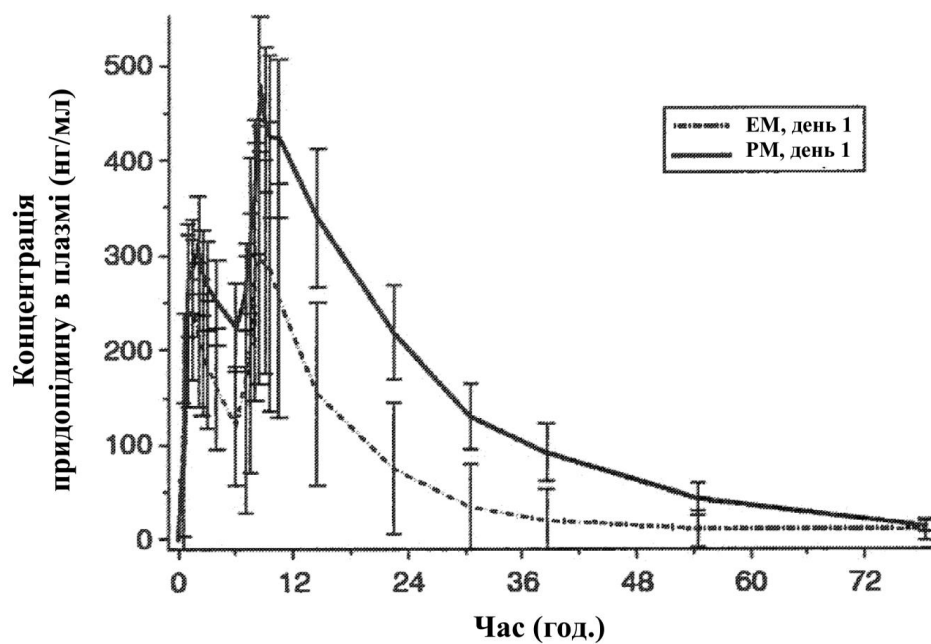
Фіг. 2



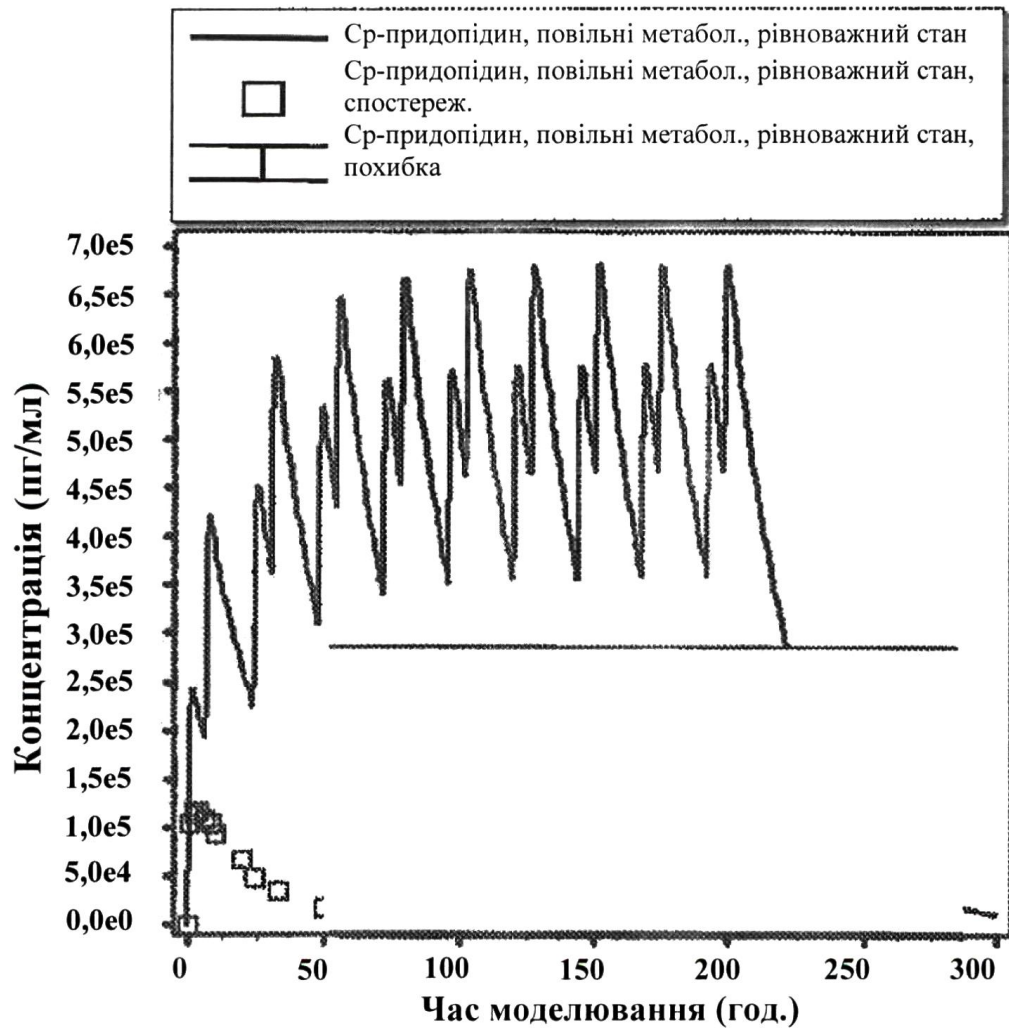
Фіг. 3



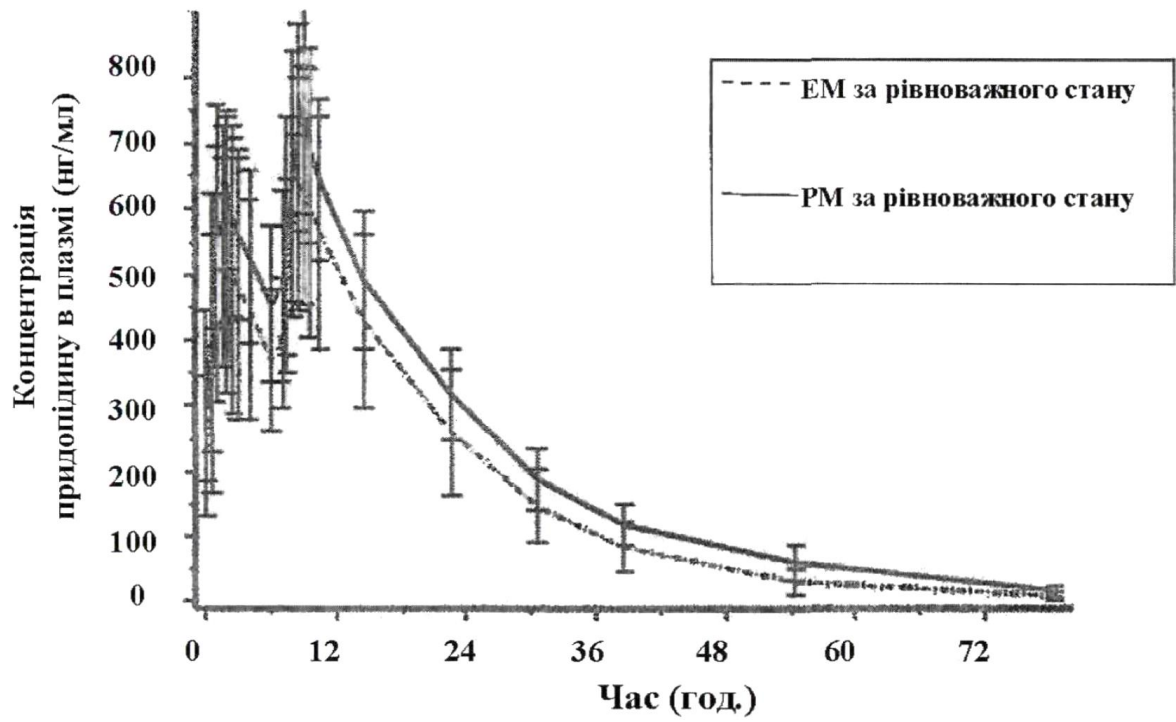
Фіг. 4a



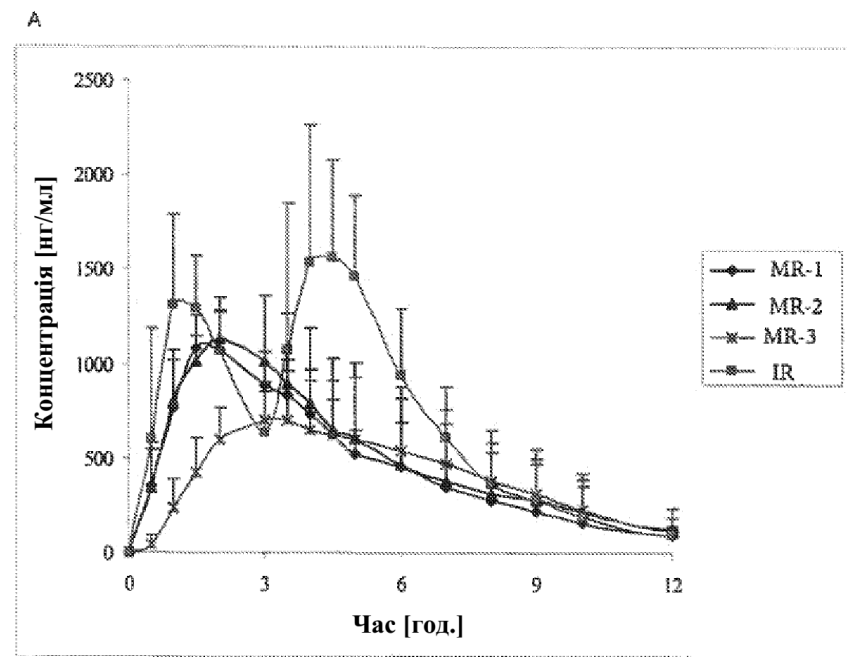
Фіг. 4b



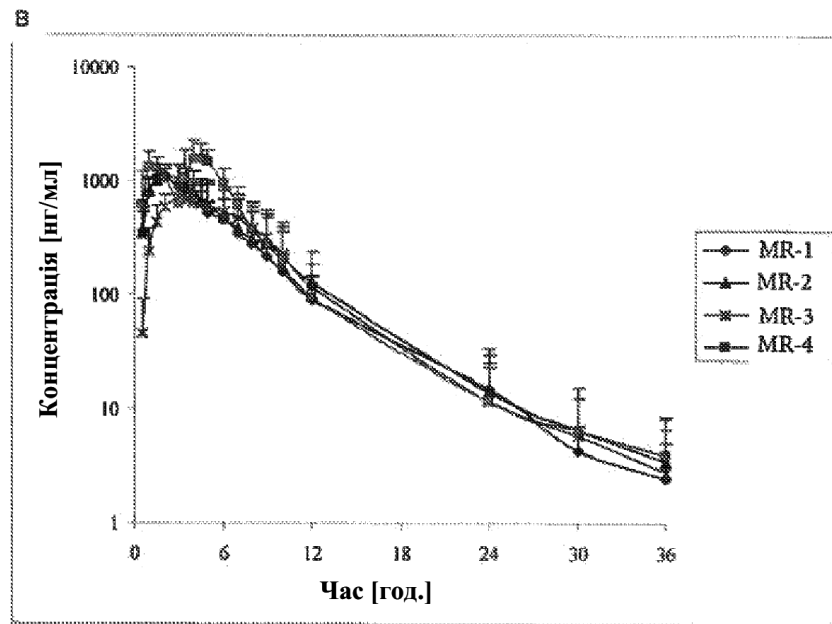
Фіг. 5а



Фіг. 5b



Фіг. 6a



Фіг. 6b

Комп'ютерна верстка В. Юкін

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601