



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128017** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/4535** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2021 00847</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>27.09.2019</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>14.03.2024</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>62/738,333</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>28.09.2018</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>15.12.2021, Бюл.№ 50</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>13.03.2024, Бюл.№ 11</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2019/053429, 27.09.2019</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Бетанкерт Ейместер (US), Рехландер Брюс (US), Тіберт Роч (US)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>КАРУНА ТЕРЕП'ЮТІКС, ІНК., 33 Arch Street, Suite 3110 Boston, MA 02110, United States of America (US)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Ковіня Наталія Анатоліївна, реєстр. №470</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>US 2011/263613 A1, 27.10.2011 EP 0734259 B1, 12.06.2002 AU 2003299453 B2, 13.05.2003 US 2017/095465 A1, 06.04.2017 US 2006/0293356 A1, 28.12.2006 US 2018/0193311 A1, 12.07.2018</b></p>
--	--

**(54) КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДУ, ЩО ПОСЛАБЛЮЄТЬСЯ АКТИВАЦІЄЮ МУСКАРИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ (ВАРІАНТИ)**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується пероральної фармацевтичної композиції, яка містить множину гранул ксаномеліну, що мають серцевину, яка містить ксаномелін або його сіль; і множину гранул троспію, що мають серцевину, яка містить сіль троспію.

**UA 128017 C2**

ІЗКРІВЛЕННЯ		T = 0	25°C ± 0,5, RH		
СИМВ. ВИПРЦЕПІВАННЯ			У м'якшій	У м'якшій	У м'якшій
СПЕЦИФІКАЦІЯ, еквівалентна тієї, що наведено		Виключення, Перек. 0	Стабільність, Перек. 01	Стабільність, Перек. 01	Стабільність, Перек. 01
Нормовані критерії прийнятності (Таблиця 1)		Так	Так	Так	Так
Спине (Вуглець)		Непродовжувати майже білого кольору з твердим об'єктом без маркування	Без зміни порівняно з м'якшенням	Без зміни порівняно з м'якшенням	Без зміни порівняно з м'якшенням
Вміст вологи за методом КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% м.м./мас.	2,4	2,8	2,5	2,4
Кількісний склад (USP <28602-AD-01>) (n=2)	% заявленого вмісту каліюмолекул	104,5 %	99,8	103,3	103,3
	% заявленого вмісту кальцію	52,3 %	49,9	51,3	51,3
	% заявленого вмісту тритію	97,4 %	97,7	98,6	97,8
	Метод перевірки	0	01	02	01
Сумарні домішки (% РН) <sup>10</sup> (USP <28602-AD-01>) (n=2)	Спирт А, за яким з тритію каліюмолекул	Не виявлено <sup>1</sup>	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
	Спирт А, за яким з тритію кальцію	Не виявлено <sup>1</sup>	<0,1	Не виявлено	Не виявлено
	Неидентифікована домішка (заявлено: RHT 0.23R <sup>1</sup> )	0,15 %	0,14	0,18	0,14
	Неидентифікована домішка (заявлено: RHT 1.09R <sup>1</sup> )	-	0,18	0,16	0,24
	Сумарний вміст домішок	0,15 %	0,32 <sup>1</sup>	0,30	0,37
	Метод перевірки	0	01	02	01

Фіг. 6

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США з серійним номером 62/738333, поданої 28 вересня 2018 р., розкриття якої повністю включено шляхом посилання для всіх цілей.

5 Даний винахід стосується композицій і їх застосування як фармацевтичних засобів для лікування розладів, що послаблюються активацією мускаринових рецепторів у людини або тварини.

10 Шизофренія вражає від приблизно 0,5 до 1 % населення. Захворювання характеризується набором симптомів, розділених на позитивні (наприклад, галюцинації, маячні думки, тощо), негативні симптоми (наприклад, соціальна ізоляція, ангедонія, тощо) і когнітивні симптоми (наприклад, нездатність обробляти інформацію, погана короткочасна пам'ять, тощо). Пацієнти, які страждають на шизофренію, відчувають значне зниження якості життя і піддаються підвищеному ризику смертності через багато факторів, таких як підвищений рівень самогубств. Економічні витрати через шизофренію для суспільства є високими, оскільки хворі на шизофренію з набагато більшою ймовірністю опиняться в ув'язненні, опиняться бездомними або безробітними.

15 Існуючі методи лікування шизофренії засновані на рецепторах дофаміну і серотоніну, як це було у випадку з першим антипсихотичним засобом, хлорпромазином, відкритим в 1952 році. Більше 60 років та ж фундаментальна фармакологія була стандартом лікування шизофренії. Сучасні антипсихотичні засоби ефективні тільки відносно позитивних симптомів, а негативні і когнітивні симптоми залишаються без лікування. Хвороба Альцгеймера - ще одна терапевтична галузь, в якій виявилось надзвичайно складно розробити нові методи лікування, з показником успіху тільки 0,4 % для молекул, які входять в клінічну розробку і отримують схвалення на ринку. У цих галузях пацієнти відчайдушно потребують нових методів лікування, але розробка була надзвичайно складною, незважаючи на значні зусилля вчених і розробників лікарських засобів по всьому світу.

20 Шляхом активації мускаринової системи за допомогою мускаринових агоністів можливо лікувати декілька захворювань, таких як шизофренія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, депресія, рухові розлади, наркотична залежність, біль і нейродегенерація, як, наприклад, таупатії або синуклеїнопатії. Мускаринові холінергічні рецептори є рецепторами, пов'язаними з G-білками, з п'ятьма різними підтипами рецепторів (M1-M5), кожен з яких виявляється в ЦНС з різним розподілом в тканинах. Підтипи M1 і M4 представляють інтерес як терапевтичні мішені для різних захворювань. Наприклад, нормотиміки літію і вальпроєва кислота, використовувані для лікування біполярної депресії, можуть виявляти свою дію через мускаринову систему, зокрема, через рецептор підтипу M4. Генетичні дані безпосередньо пов'язують мускаринову систему і алкогольну залежність.

35 У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів з шизофренією, які використовують ксаномелін, агоніст мускаринових холінергічних рецепторів з переважною активністю відносно рецепторів підтипів M1 і M4, шизофренія була послаблена. Однак, оскільки ксаномелін також зв'язується з мускариновими рецепторами за межами головного мозку, виникає безліч серйозних побічних ефектів, включаючи побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, побічні ефекти з боку серця і підвищене слиновиділення. Небажані явища, пов'язані з обмеженням дози, були проблематичними і призвели до дуже високого відсотку пацієнтів, що перервали терапію (включаючи 56 % тих, хто вибув з дослідження у 26-тижневому дослідженні хвороби Альцгеймера) і, в кінцевому підсумку, до призупинення розробки ксаномеліну. Незважаючи на ранні обіцянки, розробка ксаномеліну зупинилася більш, ніж на 15 років. Багато компаній намагалися і терпіли невдачу в розробці агоністів мускаринових рецепторів для лікування захворювань ЦНС, які дозволяли б уникнути цих неприйнятних побічних ефектів, а на ринку так і не з'явився такий агоніст. Попередні зусилля з розробки були зосереджені на медичній хімії з метою розробки молекул, які б краще переносилися, зазвичай шляхом відбору підтипів M1 і M4 замість підтипів мускаринових рецепторів M2 і M3. Однак, активація M1 і/або M4 за межами головного мозку може все ж викликати непереносимість, пов'язану з мускарином. Був досягнутий дуже невеликий прогрес в послабленні небажаних явищ через активації периферичних мускаринових рецепторів.

50 У даній галузі залишається потреба у фармацевтичній композиції з підвищеною переносимістю ксаномеліну, особливо для лікування когнітивних і психотичних розладів. Наведені далі варіанти втілення і їх аспекти описані і проілюстровані композиціями і способами, які наведені як приклади і ілюстрації, не обмежуючи обсяг. У різних варіантах втілення одна або декілька з описаних вище проблем були зменшені або усунені, в той час як інші варіанти втілення направлені на інші покращення.

У даній заявці забезпечена пероральна фармацевтична композиція, що містить множину гранул ксаномеліну, які містять ксаномелін або його сіль; і множину гранул троспію, які містять сіль троспію.

5 У деяких варіантах втілення розмір гранул ксаномеліну становить від 0,425 мм до 1,18 мм. У деяких варіантах втілення розмір гранул ксаномеліну становить від 0,6 мм до 0,85 мм. У деяких варіантах втілення розмір гранул троспію становить від 0,425 мм до 1,18 мм. У деяких варіантах втілення розмір гранул троспію становить від 0,6 мм до 0,85 мм.

У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять приблизно в 2,5 рази більше ксаномеліну, ніж гранули троспію містять троспію хлориду.

10 У деяких варіантах втілення множина гранул ксаномеліну і множина гранул троспію мають швидкість розчинення більш, ніж приблизно 95 % протягом приблизно перших 45 хвилин після контакту з водним розчином. У деяких варіантах втілення швидкість розчинення більш, ніж приблизно 95 % відбувається протягом приблизно перших 20 хвилин після контакту з водним розчином.

15 У деяких варіантах втілення при введенні пацієнту протягом, принаймні, 7 днів троспію в дозі 20 мг два рази на день пероральна фармацевтична композиція забезпечує середню  $C_{max}$  троспію  $7850 \pm 3360$  пг/мл. У деяких варіантах втілення при введенні пацієнту протягом, принаймні, 7 днів троспію в дозі 20 мг два рази на день пероральна фармацевтична композиція забезпечує середню  $AUC_{0-12}$   $41900 \pm 15500$  год·пг/мл.

20 У деяких варіантах втілення сіль ксаномеліну являє собою тартрат ксаномеліну. У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять від 30 мас. % до 80 мас. % тартрату ксаномеліну, як наприклад 66 мас. % тартрату ксаномеліну. У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять від 15 мас. % до 65 мас. % мікрокристалічної целюлози, як наприклад 33,5 мас. % мікрокристалічної целюлози. У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять від 0 мас. % до 2 мас. % тальку, як наприклад 0,5 мас. % тальку. У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять від 30 мас. % до 80 мас. % тартрату ксаномеліну, від 15 мас. % до 65 мас. % мікрокристалічної целюлози і від 0 мас. % до 2 мас. % тальку. У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять 66 мас. % тартрату ксаномеліну, 33,5 мас. % мікрокристалічної целюлози і 0,5 мас. % тальку.

30 У деяких варіантах втілення сіль троспію являє собою троспію хлорид. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 8 мас. % до 35 мас. % троспію хлориду, як наприклад 17,7 мас. % троспію хлориду. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 25 мас. % до 80 мас. % мікрокристалічної целюлози, як наприклад 46,8 мас. % мікрокристалічної целюлози. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 15 мас. % до 70 мас. % моногідрату лактози, як наприклад 35 мас. % моногідрату лактози. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 0 мас. % до 2 мас. % тальку, як наприклад 0,5 мас. % тальку. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 8 мас. % до 35 мас. % троспію хлориду, від 25 мас. % до 80 мас. % мікрокристалічної целюлози, від 15 мас. % до 70 мас. % моногідрату лактози і від 0 мас. % до 2 мас. % тальку. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять 17,7 мас. % троспію хлориду, 46,8 мас. % мікрокристалічної целюлози, 35 мас. % моногідрату лактози і 0,5 мас. % тальку.

45 У деяких варіантах втілення пероральна фармацевтична композиція додатково містить капсулу, яка містить множину гранул ксаномеліну і множину гранул троспію. У деяких варіантах втілення капсула має дозування 50 мг вільної основи ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула має дозування 50 мг вільної основи ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула має дозування 75 мг вільної основи ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула має дозування 75 мг вільної основи ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула має дозування 125 мг вільної основи ксаномеліну і 30 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула має дозування 125 мг вільної основи ксаномеліну і 40 мг троспію хлориду.

50 Даний винахід також забезпечує пероральну фармацевтичну композицію, яка містить: множину гранул ксаномеліну, що мають розмір від 0,425 мм до 1,18 мм і серцевину, що містить від 30 мас. % до 80 мас. % тартрату ксаномеліну, від 15 мас. % до 65 мас. % мікрокристалічної целюлози і від 0,2 мас. % до 2 мас. % тальку; і множину гранул троспію, що мають розмір від 55 0,425 мм до 1,18 мм і серцевину, що містить від 8 до 35 мас. % троспію, від 25 до 80 мас. % мікрокристалічної целюлози, від 15 мас. % до 70 мас. % моногідрату лактози і від 0,2 мас. % до 2 мас. % тальку; при цьому множина гранул ксаномеліну і множина гранул троспію мають швидкість розчинення більш, ніж приблизно 95 % протягом приблизно перших 45 хвилин після введення лікарської форми у водний розчин; і при цьому при введенні пацієнту протягом,

принаймні, 7 днів тропію в дозі 20 мг два рази на день забезпечується середня  $C_{\max}$  тропію  $7850 \pm 3360$  пг/мл і середня  $AUC_{0-12}$   $41900 \pm 15500$  год·пг/мл.

Даний винахід також забезпечує пероральну фармацевтичну композицію, яка містить: капсулу, що містить множину гранул ксаномеліну і множину гранул тропію; при цьому множина гранул ксаномеліну має розмір від 0,6 мм до 0,85 мм і серцевину, що містить від 66 мас. % тартрату ксаномеліну, 33,5 мас. % мікрокристалічної целюлози і 0,5 мас. % тальку; і при цьому множина гранул тропію має розмір від 0,6 мм до 0,85 мм і серцевину, що містить 17,7 мас. % тропію хлориду, 46,8 мас. % мікрокристалічної целюлози, 35 мас. % моногідрату лактози і 0,5 мас. % тальку; причому множина гранул ксаномеліну і множина гранул тропію мають швидкість розчинення більш, ніж приблизно 95 % протягом приблизно перших 20 хвилин після введення лікарської форми у водний розчин; і при цьому при введенні пацієнту протягом, принаймні, 7 днів тропію в дозі 20 мг два рази на день забезпечується середня  $C_{\max}$  тропію  $7850 \pm 3360$  пг/мл і середня  $AUC_{0-12}$   $41900 \pm 15500$  год·пг/мл.

Крім того, забезпечений спосіб активації мускаринових рецепторів в біологічному зразку, який включає приведення біологічного зразку в контакт з будь-якою пероральною фармацевтичною композицією, описаною в даній заявці.

Також забезпечений спосіб лікування розладу, що послаблюється активацією мускаринових рецепторів у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення пацієнту, який цього потребує, будь-якої пероральної фармацевтичної композиції, описаної в даній заявці. У деяких варіантах втілення суб'єктом є людина. У деяких варіантах втілення розлад вибрано з шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, депресії, рухових розладів, болю, наркотичної залежності, таупатії і синуклеїнопатії.

Крім того, забезпечений спосіб лікування розладу, що послаблюється активацією мускаринових рецепторів у суб'єкта, який цього потребує, що включає послідовне або одночасне введення будь-якої пероральної фармацевтичної композиції, описаної в даній заявці; і другого терапевтичного агента.

Даний винахід також забезпечує пероральну фармацевтичну композицію, яка містить ксаномелін і/або його сіль і менше 0,5 мас. % 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тіадизаол-3-іл]-5-гідроїл-1-метилпіридин-1-ію. Також забезпечена пероральна фармацевтична композиція, що містить множину гранул ксаномеліну, які містять ксаномелін або його сіль і менше 0,5 мас. % 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тіадизаол-3-іл]-5-гідроїл-1-метилпіридин-1-ію; і множину гранул тропію, що містять сіль тропію.

Даний винахід додатково забезпечує пероральну фармацевтичну композицію, яка містить ксаномелін і/або його сіль і тропію хлорид, для лікування мускаринового розладу у пацієнта, який цього потребує, причому при введенні пацієнту, який цього потребує, композиції достатньо для забезпечення профілю плазми *in vivo*, що включає середнє значення  $T_{\max}$  для ксаномеліну, рівне 2 годинам, і середнє значення  $T_{\max}$  для тропію, рівне 1 годині. У деяких варіантах втілення профіль плазми *in vivo* додатково включає середню нормалізовану за дозою  $C_{\max}$  від 48,5 до 121,3 пг/мл/мг і середню нормалізовану за дозою  $C_{\max}$  тропію від 156 до 375 пг/мл/мг. У деяких варіантах втілення профіль плазми *in vivo* додатково включає середню нормалізовану за дозою  $AUC_{0-12}$  ксаномеліну від 263 до 577 год·пг/мл/мг і середню нормалізовану за дозою  $AUC_{0-12}$  тропію від 881 до 2024 год·пг/мл/мг.

Додаткові аспекти та переваги будуть очевидні фахівцям в даній галузі техніки з огляду наступного детального опису. У той час як лікарська форма, спосіб виготовлення і спосіб лікування допускають варіанти втілення в різних формах, опис, наведений нижче, включає конкретні варіації втілення з розумінням того, що розкриття є ілюстративним і не призначене для обмеження розкриття конкретними варіантами втілення, описаними в даній заявці.

Короткий опис креслень

Винахід буде легко зрозуміти з наступного детального опису в поєднанні з доданими кресленнями, на яких однакові посилальні позиції позначають однакові структурні елементи. Креслення надають приблизні варіанти втілення або аспекти винаходу і не обмежують обсяг даного винаходу.

На Фіг. 1 наведено графік і протокол стабільності для капсул ксаномеліну/тропію.

На Фіг. 2 наведено зображення, отримане за допомогою скануючого електронного мікроскопу (SEM) гранул, що містять 66 % ксаномеліну тартрату, при 30-кратному збільшенні, яке показує, що розмір гранул складає від 0,6 мм до 0,85 мм, які використовуються для капсул ксаномеліну/тропію.

На Фіг. 3 наведено зображення SEM гранул, що містять 17,7 % тропію хлориду, при 30-кратному збільшенні, яке показує, що розмір гранул складає від 0,6 мм до 0,85 мм, які використовуються для капсул ксаномеліну/тропію.

На Фіг. 4 наведений профіль розчинення капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, що містять гранули ксаномеліну і гранули троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці і 6 місяців після зберігання при 40 °С/75 % ВВ (відносної вологості), а також через 3 місяці після зберігання при 25 °С/60 % ВВ.

5 На Фіг. 5 наведений профіль розчинення капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, що містять гранули ксаномеліну і гранули троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 1 місяць, 2 місяці і 3 місяці після зберігання при 40 °С/75 % ВВ, а також через 3 місяці після зберігання при 25 °С/60 % ВВ.

10 На Фіг. 6 наведені дані стабільності для капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 25 °С/60 % ВВ, виміряні в момент часу 0, 3 місяці, 6 місяців і 9 місяців.

На Фіг. 7 наведені дані стабільності для капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 30 °С/65 % ВВ, виміряні в момент часу 0, 3 місяці і 6 місяців.

На Фіг. 8 наведені дані стабільності для капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 40 °С/75 % ВВ, виміряні в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

15 На Фіг. 9 наведений профіль розчинення капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 25 °С/60 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 місяці, 6 місяців і 9 місяців.

На Фіг. 10 наведений профіль розчинення капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 30 °С/65 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

20 На Фіг. 11 наведений профіль розчинення капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 40 °С/75 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

На Фіг. 12 наведений профіль супутніх домішок активного фармацевтичного інгредієнта ксаномеліну для капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 3 місяці, 6 місяців і 9 місяців.

25 На Фіг. 13 наведений профіль супутніх домішок активного фармацевтичного інгредієнта троспію хлориду для капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 3 місяці, 6 місяців і 9 місяців.

На Фіг. 14 наведена специфікація для капсул 50/10 мг ксаномеліну/троспію СІ.

На Фіг. 15 наведені дані про стабільність для капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 25 °С/60 % ВВ, виміряні в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

30 На Фіг. 16 наведені дані про стабільність для капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 30 °С/65 % ВВ, виміряні в момент часу 0 і 6 місяців.

На Фіг. 17 наведені дані про стабільність для капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 40 °С/75 % ВВ, виміряні в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

35 На Фіг. 18 наведений профіль розчинення капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 25 °С/60 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 місяці, 6 і 9 місяців.

На Фіг. 19 наведений профіль розчинення капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 30 °С/65 % ВВ, виміряний в момент часу 0 і 6 місяців.

На Фіг. 20 наведений профіль розчинення капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 40 °С/75 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

40 На Фіг. 21 наведений профіль супутніх домішок активного фармацевтичного інгредієнта ксаномеліну для капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

45 На Фіг. 22 наведений профіль супутніх домішок активного фармацевтичного інгредієнта троспію хлориду для капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 3 місяці і 6 місяців.

На Фіг. 23 наведена специфікація для капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ.

На Фіг. 24 наведені дані стабільності для капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 25 °С/60 % ВВ, виміряні в момент часу 0, 3 місяці і 6 місяців.

50 На Фіг. 25 наведені дані стабільності для капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 30 °С/65 % ВВ, виміряні в момент часу 0 і 6 місяців.

На Фіг. 26 наведені дані стабільності для капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 40 °С/75 % ВВ, виміряні в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

На Фіг. 27 наведений профіль розчинення капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 25 °С/60 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

55 На Фіг. 28 наведений профіль розчинення капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 30 °С/65 % ВВ, виміряний в момент часу 0 і 6 місяців.

На Фіг. 29 наведений профіль розчинення капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 40 °С/75 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

На Фіг. 30 наведений профіль супутніх домішок активного фармацевтичного інгредієнта ксаномеліну для капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 3 місяці і 6 місяців.

5 На Фіг. 31 наведений профіль супутніх домішок активного фармацевтичного інгредієнта троспію хлориду для капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 3 місяці і 6 місяців.

На Фіг. 32 наведена специфікація капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію СІ.

На Фіг. 33 наведений профіль розчинення капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 25 °С/60 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

10 На Фіг. 34 наведений профіль розчинення капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 30 °С/65 % ВВ, виміряний в момент часу 0 і 6 місяців.

На Фіг. 35 наведені дані про стабільність для капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 40 °С/75 % ВВ, виміряні в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

15 На Фіг. 36 наведений профіль розчинення капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 25 °С/60 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

На Фіг. 37 наведений профіль розчинення капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 30 °С/65 % ВВ, виміряний в момент часу 0 і 6 місяців.

На Фіг. 38 наведений профіль розчинення капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, які зберігали при 40 °С/75 % ВВ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

20 На Фіг. 39 наведений профіль супутніх домішок активного фармацевтичного інгредієнта ксаномеліну для капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

25 На Фіг. 40 наведений профіль супутніх домішок активного фармацевтичного інгредієнта троспію хлориду для капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію СІ, виміряний в момент часу 0, 3 і 6 місяців.

На Фіг. 41 наведена специфікація капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію СІ.

На Фіг. 42 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні концентрації ксаномеліну в день 1 при лікуванні KarXT 50/20 два рази на день для всіх когорт KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

30 На Фіг. 43 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні концентрації ксаномеліну в день 3 при лікуванні KarXT 50/20 два рази на день для всіх когорт KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

35 На Фіг. 44 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні концентрації ксаномеліну в день 7 при лікуванні KarXT 50/20 два рази на день для всіх когорт KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

На Фіг. 45 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні концентрації ксаномеліну при лікуванні і огляді для KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

40 На Фіг. 46 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні залишкові концентрації ксаномеліну при лікуванні для KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

На Фіг. 47 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні концентрації троспію в день 1 при лікуванні KarXT 50/20 два рази на день для всіх когорт KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

45 На Фіг. 48 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні концентрації троспію при лікуванні в день 3 для KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

На Фіг. 49 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні концентрації троспію при лікуванні в день 7 для KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

50 На Фіг. 50 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні концентрації троспію при лікуванні і огляді для KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

На Фіг. 51 наведені середні ( $\pm$  середньоквадратичне відхилення) фармакокінетичні залишкові концентрації троспію при лікуванні і огляді для KAR-003 популяції для оцінки фармакокінетики.

Детальний опис винаходу

55 Однина відноситься до одного або більше, ніж одного (тобто, принаймні, до одного) граматичного об'єкта. Як приклад "елемент" означає один або більше одного елемента.

Терміни "містить" і "що містить" мають інклюзивне, відкрите значення, що означає, що можуть бути включені додаткові елементи.

60 Термін "складається" обмежує елементи зазначеними, за винятком домішок, в основному пов'язаних з ними.

Термін "складається по суті з" обмежує елементи зазначеними і тими, які суттєво не впливають на основні і нові характеристики матеріалу або етапів.

Всі діапазони, зазначені в даній заявці, включають всі можливі підмножини діапазонів і будь-які комбінації таких підмножин діапазонів. За замовчуванням діапазони включають в себе зазначені кінцеві точки, якщо не вказано інше, при цьому забезпечений діапазон значень, розкриття включає в себе кожне проміжне значення між верхньою і нижньою межею цього діапазону і будь-яким іншим заявленим або проміжним значенням в зазначеному діапазоні. Верхня і нижня межі цих менших діапазонів незалежно можуть бути включені в менші діапазони, а також включені в розкриття з урахуванням будь-якої спеціально виключеної межі в зазначеному діапазоні. Якщо вказаний діапазон включає одну або обидві межі, діапазони, що включають одну або обидві з цих включених меж, також розглядаються як частина розкриття.

Термін "мас. %" являє собою масовий відсоток від загальної маси, наприклад серцевини, або кишковорозчинного покриття, або всієї гранули, як описано в контексті. Якщо не вказано інше, мас. % призначений для опису масового відсотка в перерахунку на суху масу (наприклад, для серцевини після сушки).

Термін "контрольоване вивільнення" визначений як модель пролонгованого вивільнення одного або декількох лікарських засобів, при якому лікарські засоби вивільняються протягом певного періоду. Склад з контрольованим вивільненням має кінетику вивільнення, яка призводить до вимірюваних рівнів лікарського засобу в сироватці протягом більш тривалого періоду, ніж це було б можливо після внутрішньовенної ін'єкції або після введення пероральної лікарської форми з негайним вивільненням. Контрольоване вивільнення, повільне вивільнення, уповільнене вивільнення, подовжене вивільнення, пролонговане вивільнення і відстрочене вивільнення мають в даній заявці однакові визначення.

Термін "включаючи" означає "включаючи, але не обмежуючись". "Включаючи" і "включаючи, але не обмежуючись" використовуються як взаємозамінні.

Термін "ссавець" є відомим в даній галузі техніки. Приклади ссавців включають людей, приматів, велику рогату худобу, свиней, собак, котятчих і гризунів (наприклад, мишей і щурів).

Терміни "парентеральне введення" і "що вводиться парентерально" відомі в даній галузі техніки і відносяться до способів введення, відмінних від ентерального і місцевого введення, зазвичай шляхом ін'єкції. Ці способи включають, без обмеження, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньоартеріальну, інтратекальну, інтракапсульну, інтраорбітальну, інтракардіальну, внутрішньошкірну, внутрішньоочеревинну, транстрахеальну, підшкірну, субкутикулярну, внутрішньосуглобову, субкапсульярну, субарахноїдальну, інтраспинальну і внутрішньогрудинну ін'єкцію та інфузію.

"Пацієнт", "суб'єкт" або "хазяїн", якого лікують даним методом, означає або людину, або ссавця, що не є людиною.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" є відомим в даній галузі техніки і відноситься до фармацевтично прийнятної речовини, композиції або носію, такого як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, ексципієнт, розчинник або інкапсулюючий матеріал, які беруть участь в перенесенні або транспортуванні будь-якої розглянутої композиції або її компонента з одного органу або частини тіла до іншого органу або частина тіла. Кожен носій повинен бути "прийнятним" в сенсі сумісності з розглянутою композицією і її компонентами і не завдавати шкоди пацієнтові. Деякі приклади речовин, які можуть служити в якості фармацевтично прийнятних носіїв, включають цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлозу і її похідні, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза і ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; ексципієнти, такі як масло какао і воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь; поліоли, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферні агенти, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінову кислоту; апірогенну воду; ізотонічний фізіологічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт; фосфатні буферні розчини; та інші нетоксичні сумісні речовини, використовувані в фармацевтичних складах.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" є відомим в даній галузі техніки і відноситься до солей, отриманих з відносно нетоксичних кислот або основ, включаючи неорганічні кислоти і основи та органічні кислоти і основи, включаючи, наприклад, ті, які містяться в композиціях за даним винаходом. Прийнятні нетоксичні кислоти включають неорганічні і органічні кислоти, такі як оцтова кислота, бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, камфорсульфонова кислота, лимонна кислота, етенсульфонова кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, бромистоводнева кислота, соляна кислота, ізетіонова кислота, молочна кислота,

малеїнова кислота, яблучна кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, муцинова кислота, азотна кислота, памоева кислота, пантотенова кислота, фосфорна кислота, бурштинова кислота, сірчана кислота, винна кислота, п-толуолсульфонова кислота, соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота і сірчана кислота, тощо.

5 Термін "лікування" є відомим в даній галузі техніки і відноситься до лікування, а також до ослаблення, принаймні, одного симптому будь-якого стану або розладу.

У відомствах, в яких заборонено патентування методів, застосовуваних на людському тілі, значення терміну "введення" композиції суб'єкту-людині повинно обмежуватися призначенням контрольованої речовини, яку суб'єкт-людина буде вводити самостійно будь-яким методом  
10 (наприклад, перорально, шляхом інгаляції, місцевого застосування, ін'єкції, вставки тощо). Передбачається найширше розумне тлумачення відповідно до законів або постанов, що визначають патентоздатний об'єкт. У відомствах, в яких не заборонено патентування методів, застосовуваних на тілі людини, "введення" композицій включає як методи, що застосовуються на тілі людини, так і вищезгадані дії.

15 Термін "терапевтичний агент" є відомим в даній галузі техніки і відноситься до будь-якого хімічного фрагменту, який є біологічно, фізіологічно або фармакологічно активною речовиною, що діє локально або системно у суб'єкта. Приклади терапевтичних агентів, також званих "лікарськими засобами", описані в добре відомих літературних джерелах, таких як Merck Index (14-е видання), Physicians' Desk Reference (64-е видання) і The Pharmacological Basis of  
20 Therapeutics (12-е видання). Ці терапевтичні агенти включають, без обмеження, ліки; вітаміни; мінеральні добавки; речовини, використовувані для лікування, запобігання, діагностики, терапії або послаблення наслідків хвороби або захворювання; речовини, що впливають на структуру або функцію організму, або проліки, які стають біологічно активними або більш активними після поміщення в фізіологічну середу.

25 Термін "психотерапія" відноситься до немедикаментозних терапій, при яких фахівці в даній галузі техніки використовують різні техніки, включаючи вербальні та інші взаємодії з пацієнтом для того, щоб вплинути на позитивний терапевтичний результат. Такі техніки включають, але не обмежуються наведеним, поведінкову терапію, когнітивну терапію, психодинамічну терапію, психоаналітичну терапію, групову терапію, сімейне консультування, арт-терапію, музичну  
30 терапію, професійну терапію, гуманістичну терапію, екзистенціальну терапію, трансперсональну терапію, клієнт-орієнтовану терапію (також відому як особистісно-орієнтована терапія), гештальт-терапію, терапію з використанням біологічного зворотного зв'язку, раціонально-емоційно-поведінкову терапію, терапію реальністю, терапію, засновану на відклику, пісочну терапію, статус-динамічну терапію, гіпноз і валідаційну терапію. Психотерапія може включати поєднання двох або більше технік. Психотерапевт може вибрати і скорегувати техніку в залежності від потреб окремого пацієнта і реакції пацієнта.

Термін "мускариновий розлад" відноситься до будь-якого захворювання або стану, що послаблюється активацією мускаринової системи. До таких захворювань відносяться захворювання, при яких пряма активація самих мускаринових рецепторів або інгібування  
40 ферментів холінестерази дає терапевтичний ефект.

Терміни "захворювання, пов'язані з шизофренією" і "розлади, пов'язані з шизофренією" включають, але не обмежуються наведеним, шизоафективний розлад, психоз, маячні розлади, психоз, пов'язаний з хворобою Альцгеймера, психоз, пов'язаний з хворобою Паркінсона, психотичну депресію, біполярний розлад, біполярний розлад з психозом, хворобу Хантінгтона, деменцію з тільцями Леві або будь-яке інше захворювання з психотичними особливостями.  
45

Термін "рухові розлади" включає, але не обмежується наведеним, синдром Жіля де ла Турета, атаксію Фридрейха, хворобу Хантінгтона, синдром неспокійних ніг і інші захворювання або розлади, симптоми яких включають надмірні рухи, тики і спазми.

Термін "розлади настрою" включає великий депресивний розлад, дистимію, рекурентну швидкоплинну депресію, малий депресивний розлад, біполярний розлад, манію і тривогу.  
50

Термін "когнітивні розлади" відноситься до захворювань або розладів, що характеризуються когнітивним дефіцитом (наприклад, наявність аномальної короткочасної пам'яті, здатності вирішувати проблеми, тощо). Захворювання включають, але не обмежуються наведеним, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, деменцію (включаючи, але не обмежуючись, деменцію, пов'язану зі СНІДом, судинну деменцію, вікову деменцію, деменцію, пов'язану з тільцями Леві, та ідіопатичну деменцію), хворобу Піка, таупатії, сінуклеїнопатії, сплутаність свідомості, когнітивний дефіцит, пов'язаний зі стомлюваністю, порушення здатності до навчання, травматичне ушкодження мозку, аутизм, вікове зниження когнітивних функцій і хворобу Кушинга, когнітивне порушення, пов'язане з аутоімунними захворюваннями.  
55

Термін "розлади уваги" відноситься до захворювань або станів, що характеризуються аномальною або зниженою тривалістю концентрації уваги. Захворювання включають, але не обмежуються наведеним, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), синдром дефіциту уваги (СДУ), синдром Дубовиця, синдром ФГ, синдром Дауна, затримку росту через дефіцит інсуліноподібного фактору росту I (IGF1), синдром гепатичної енцефалопатії і синдром Штрауса.

Термін "адиктивні розлади" відноситься до захворювань або станів, що характеризуються схильністю або залежністю від психоактивних речовин, як це визначено в Diagnostic & Statistical Manual V (DSM-5). Такі розлади характеризуються фізичною залежністю, абстиненцією і толерантністю до речовин. Такі речовини включають, але не обмежуються наведеним, алкоголь, кокаїн, амфетаміни, опіоїди, бензодіазепіни, інгалянти, нікотин, барбітурати, кокаїн і канабіс. Адиктивні розлади також включають поведінку, яку пацієнт демонструє нав'язливо або постійно, незважаючи на очевидні негативні наслідки. Наприклад, лудоманія (ігрова залежність або компульсивний потяг до азартних ігор) визнається фахівцями в даній галузі техніки як поведінка, що викликає звикання, яка часто має руйнівні наслідки. У деяких варіантах втілення адиктивна поведінка може являти собою інтернет-ігровий розлад (ігрову залежність), як визначено в DSM-5.

Термін "біль" відноситься до фізичних страждань або дискомфорту, викликаних хворобою або травмою. Біль - це суб'єктивне переживання, і сприйняття болю здійснюється частинами центральної нервової системи (ЦНС). Зазвичай больові (периферичні) стимули передаються в ЦНС передчасно, але біль не завжди пов'язаний з ноцицепцією. Існує широкий спектр клінічного болю, що виникає через різні основні патофізіологічні механізми і потребує різних підходів до лікування. Були охарактеризовані три основні типи клінічного болю: гострий біль, хронічний біль і невропатичний біль.

Гострий клінічний біль може бути результатом, наприклад, запалення або пошкодження м'яких тканин. Цей тип болю є адаптивним і має біологічно значиму функцію попередження і забезпечення безперешкодного загоєння і відновлення вже пошкодженої частини тіла. Захисна функція досягається за рахунок того, що травмована або запалена область і навколишні тканини стають надчутливими до всіх подразників, так щоб можна було уникати контакту з будь-яким зовнішнім подразником. Нейронні механізми, що лежать в основі цього типу клінічного болю, добре вивчені, і фармакологічний контроль гострого клінічного болю доступний і ефективний, наприклад, за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), аж до опіоїдів, в залежності від типу і ступеня відчуття болю.

Хронічний клінічний біль проявляється у вигляді стійких сенсорних порушень, що виникають в результаті триваючої периферичної патології, такої як рак або хронічне запалення (наприклад, артрит), або може бути незалежним від таких ініціюючих тригерів. Хронічний біль, який не залежить від ініціюючих тригерів, є неадекватним, не даючи можливості для збереження життєздатності, і дуже часто не існує ефективного лікування.

Невропатичний біль можна класифікувати як периферичний або центральний. Периферичний невропатичний біль викликаний пошкодженням або інфекцією периферичних сенсорних нервів, тоді як центральний невропатичний біль викликаний пошкодженням ЦНС і/або спинного мозку. Як периферичний, так і центральний невропатичний біль може виникати без очевидного початкового ушкодження нервів.

Термін "активатор" означає молекулу, яка описується як агоніст, частковий агоніст, коагоніст, фізіологічний агоніст, підсилювач, стимулятор, алостеричний підсилювач, позитивний алостеричний модулятор, алостеричний агоніст або молекулу, яка безпосередньо або опосередковано збільшує активність або передачу сигналів рецепторів.

Термін "інгібітор" означає молекулу, яка описується як антагоніст, частковий антагоніст, конкурентний антагоніст, неконкурентний антагоніст, позаконкурентний антагоніст, мовчазний антагоніст, зворотний агоніст, оборотний антагоніст, фізіологічний антагоніст, незворотний антагоніст, інгібітор, оборотний інгібітор, необоротний інгібітор, негативний алостеричний модулятор, алостеричний антагоніст або молекула, яка безпосередньо або опосередковано знижує активність або передачу сигналів рецепторів.

Термін "максимально переносима доза" означає найвищу дозу лікарського засобу або терапевтичного засобу, яку пацієнт може прийняти, не відчуваючи непереносимих побічних ефектів. Максимально переносима доза зазвичай визначається емпірично в клінічних випробуваннях.

Термін "мускаринові рецептори" відноситься до G-білок-зв'язаних рецепторів, які зв'язують нейротрансмітер ацетилхолін. На сьогоднішній день ідентифіковано п'ять підтипів мускаринових рецепторів. "M1" означає мускариновий рецептор першого підтипу. "M2" означає мускариновий рецептор другого підтипу. "M3" означає мускариновий рецептор третього підтипу. "M4" означає

мускариновий рецептор четвертого підтипу. "M5" означає мускариновий рецептор п'ятого підтипу.

Термін "антипсихотичний засіб" відноситься до лікарського засобу, що зменшує психоз, галюцинації або марення. Антипсихотичні засоби включають, але не обмежуються наведеним, галоперидол, дроперидол, хлорпромазин, флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, тіоридазин, трифлуоперазин, мезоридазин, периціазин, промазин, трифлупромазин, левомепромазин, прометазин, пімозид, хлорпротиксен, флупентиксол, тіотиксен, зуклопентиксол, клозапін, оланзапін, рисперидон, кветіапін, зипразидон, амисульприд, азенапін, паліперидон, зотепін, арипіпразол, біфепрунокс і тетрабеназин.

Термін "анксіолітики" відноситься до лікарських засобів, що зменшують тривогу, страх, паніку або пов'язані з ними почуття. Такі лікарські засоби включають, але не обмежуються наведеним, бензодіазепіни (наприклад, алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, клоразепат, діазепам, лоразепам), буспірон, барбітурати (наприклад, амобарбітал, пентобарбітал, секобарбітал, фенобарбітол) і гідроксизин.

Термін "антидепресанти" належить до лікарських засобів, які полегшують депресію і пов'язані з нею стани (наприклад, дистимії). Такі лікарські засоби включають, але не обмежуються наведеним, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI, наприклад циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін), інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (SNRI, наприклад, десвенлафаксін, дулоксетин, мілнаципрам, венлафаксін), міансерин, міртазапін, інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (наприклад, атомoksetин, мазиндол, ребоксетин, вілоксазин), бупропіон, тіанептин, агомелатин, трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін, кломіпрамін, докsepін, іміпрамін, триміпрамін, дезипрамін, нортриптилін, протриптилін) та інгібітори моноаміноксидази (наприклад, ізокарбоксазид, моклобемід, фенелзин, селегілін, транілципромін).

Терміни "седативні засоби" або "транквілізатори" відносяться до лікарських засобів, які викликають сонливість, викликають відчуття втоми або бажання спати чи сприяють несвідомому стану. Такі лікарські засоби включають, але не обмежуються наведеним, бензодіазепіни, барбітурати (наприклад, амобарбітал, пентобарбітал, секобарбітал, фенобарбітол), есзопіклон, залеплон, золпідем і зопіклон.

#### Фармацевтичні композиції

Більш рання розробка ксаномеліну, агоніста мускаринових рецепторів, у вигляді монотерапії була зупинена через периферичні холінергічні побічні ефекти. Даний винахід забезпечує лікарську форму з кінетикою розчинення, що має більш ефективний терапевтичний ефект для обох активних інгредієнтів, поліпшену фармакокінетику для троспію хлориду і більш точне дотримання дозування. Даний винахід також забезпечує лікарські форми з різними ефективностями і/або різними співвідношеннями двох активних речовин.

У даній заявці забезпечена пероральна фармацевтична композиція, яка містить множину гранул ксаномеліну, що містять ксаномелін або його сіль; і множину гранул троспію, що містять сіль троспію. У деяких варіантах втілення множина гранул ксаномеліну має серцевину, що містить ксаномелін або його сіль. У деяких варіантах втілення множина гранул троспію має серцевину, що містить сіль троспію.

У деяких варіантах втілення оболонка капсули, що містить гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), містить окремі групи гранул лікарського засобу, що містять тартрат ксаномеліну або троспію хлорид, при цьому гранули лікарського засобу мають порівнянний розмір і вивільняють активні речовини швидко і по суті з аналогічними швидкостями. Після розчинення оболонки капсули в шлунку гранули лікарського засобу можуть розчинятися в шлунку і/або проходити через пілоричний клапан в дванадцятипалу кишку неушкодженими або частково неушкодженими, але співвідношення двох лікарських засобів, як в розчиненій формі, так і в нерозчиненій формі залишається відносно постійним в шлунково кишковому тракті до тих пір, поки лікарські засоби не абсорбуються.

Склад для кожної гранули лікарського засобу забезпечує практично однакову ефективність двох активних речовин в різних діапазонах доз, при цьому активні речовини вивільняються в сироватку крові з практично однаковою швидкістю і/або досягають практично однакового значення  $T_{max}$ . У деяких варіантах втілення капсула містить 50 мг ксаномеліну у вигляді тартратної солі і 10 мг троспію хлориду. Оскільки 50 мг ксаномеліну у вигляді вільної основи відповідає приблизно 76 мг тартрату ксаномеліну, то співвідношення активних інгредієнтів в такій композиції становить приблизно 7,6:1.

Невідповідність кількості гранул лікарських засобів в капсулі збільшує ймовірність того, що співвідношення гранул лікарських засобів не залишиться по суті постійним після того, як

гранули будуть вивільнені і дисперговані. Таким чином, в деяких варіантах втілення гранули троспію складені з більш низьким лікарським завантаженням, так що ефективні дози троспію і ксаномеліну містяться приблизно в еквівалентній кількості гранул. У деяких варіантах втілення, незважаючи на відмінності в завантаженні лікарських засобів, гранули троспію і ксаномеліну вивільняються приблизно з однаковою швидкістю. Наприклад, якщо розчинення капсул оцінюється з використанням апарату для розчинення Фармакопеї США (USP), процентний вміст розчиненого ксаномеліну, по суті, еквівалентний процентному вмісту розчиненого троспію хлориду, наприклад, через 10 хв, 20 хв або 30 хв.

Лікарський засіб також може включати одну або кілька фармацевтично прийнятних солей. Лікарський засіб може включати один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв. Лікарський засіб може бути введений перорально. Лікарський засіб може бути доставлений перорально з використанням таблеток, пастилок, рідин, емульсій, суспензій, крапель, капсул, каплетів або желатинових капсул і інших способів перорального введення, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

Лікарський засіб може бути в лікарській формі, яка негайно вивільняє лікарський засіб. В альтернативному варіанті втілення лікарський засіб може бути в лікарській формі з контрольованим вивільненням.

Лікарський засіб може бути в лікарських формах, які використовуються в інших способах лікарського складу з контрольованим вивільненням, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

У подальшому варіанті втілення лікарський засіб комбінують з одним або декількома видами лікування, включаючи психотерапію і лікарські препарати. Терапевтичні агенти включають, але не обмежуються наведеним, антипсихотичні засоби, анксиолітики, антидепресанти, седативні засоби, транквілізатори, анальгетики та інші фармакологічні засоби, відомі фахівцям в даній галузі техніки. Терапевтичний агент може підпадати під категорію більше, ніж одного лікарського препарату. Наприклад, бензодіазепіни можна розглядати як анксиолітики, седативні засоби і транквілізатори.

#### Екципієнти гранули/серцевини

Гранула і/або серцевина можуть містити один або кілька екципієнтів. В одному варіанті втілення екципієнти включають один або декілька наповнювачів, в'язучих речовин і поверхнево-активних речовин. Інші необов'язкові інгредієнти включають, але не обмежуються наведеним, гліданти, змащувальні речовини, розпушувачі, речовини, що сприяють набухання, і антиоксиданти. Ксаномеліни або його фармацевтично прийнятна сіль і сіль троспію можуть знаходитися в різних матрицях в одному і тому ж лікарському засобі.

Кількість вільної основи ксаномеліну в серцевині може складати, принаймні, 10 мас. % або, принаймні, 15 мас. %, або, принаймні, 20 мас. %, або, принаймні, 25 мас. %, або, принаймні, 30 мас. %. Наприклад, кількість тартрату ксаномеліну може складати, принаймні, 50 мас. % або, принаймні, 55 мас. %, або, принаймні, 60 мас. %, або, принаймні, 65 мас. %, або, принаймні, 70 мас. %, або, принаймні, 75 мас. %, або, принаймні, 80 мас. %, або, принаймні, 85 мас. % серцевини, наприклад, в діапазоні від приблизно 60 мас. % до приблизно 90 мас. % або від приблизно 65 мас. % до приблизно 85 мас. %. Зрозуміло, що розглядаються всі діапазони, що включають ці значення в якості кінцевих точок, наприклад, принаймні, від приблизно 15 мас. % до приблизно 90 мас. %, від приблизно 20 мас. % до приблизно 85 мас. %, від приблизно 30 мас. % до приблизно 85 мас. % або від приблизно 50 мас. % до приблизно 90 мас. %. У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять від 30 мас. % до 80 мас. % тартрату ксаномеліну, як наприклад 66 мас. % тартрату ксаномеліну.

Кількість солі троспію в серцевині може складати, принаймні, 10 мас. % або, принаймні, 15 мас. %, або, принаймні, 20 мас. %, або, принаймні, 25 мас. %, або, принаймні, 30 мас. %. Наприклад, кількість троспію хлориду може складати, принаймні, 50 мас. % або, принаймні, 55 мас. %, або, принаймні, 60 мас. %, або, принаймні, 65 мас. %, або, принаймні, 70 мас. %, або, принаймні, 75 мас. %, або, принаймні, 80 мас. %, або, принаймні, 85 мас. % серцевини, наприклад, в діапазоні від приблизно 60 мас. % до приблизно 90 мас. % або від приблизно 65 мас. % до приблизно 85 мас. %. Зрозуміло, що розглядаються всі діапазони, що включають ці значення в якості кінцевих точок, наприклад, принаймні, від приблизно 15 мас. % до приблизно 90 мас. %, від приблизно 20 мас. % до приблизно 85 мас. %, від приблизно 30 мас. % до приблизно 85 мас. % або від приблизно 50 мас. % до приблизно 90 мас. %. У деяких варіантах втілення троспій являє собою троспію хлорид. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 8 мас. % до 35 мас. % троспію хлориду, наприклад 17,7 мас. % троспію хлориду.

У подальшому варіанті втілення матриця містить полімер, наприклад, для модифікації профілю вивільнення активної речовини в матриці. У подальшому варіанті втілення полімер містить водорозчинний полімер. У подальшому варіанті втілення водорозчинний полімер

вибраний з Eudragit™ RL, полівінілового спирту, полівінілпіролідону, метилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленгліколю і їх сумішей. У подальшому варіанті втілення полімер містить нерозчинний у воді полімер. У подальшому варіанті втілення нерозчинний у воді полімер вибраний з Eudragit™ RS, етилцелюлози, ацетату целюлози, пропіонату целюлози, ацетатпропіонату целюлози, ацетатбутирату целюлози, ацетатфталату целюлози, триацетату целюлози, полі(метилметакрилату), полі(етилметакрилату), полі(бутилметакрилату), полі(ізобутилметакрилату), полі(гексилметакрилату), полі(ізодецилметакрилату), полі(лаурилметакрилату), полі(фенілметакрилату), полі(метилакрилату), полі(ізопропілакрилату), полі(ізобутилакрилату), полі(октадецилакрилату), полі(етилену), полі(етилену) низької щільності, полі(етилену) високої щільності, полі(пропілену), полі(етилентерефталату), полі(вінілізобутилового ефіру), полі(вінілацетату), полі(вінілхлориду), поліуретану та їх сумішей.

Наповнювачі включають, але не обмежуються наведеним, лактозу, сахарозу, глюкозу, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, дрібнодисперсну целюлозу, маніт, сорбіт, гідрофосфат кальцію, силікат алюмінію, аморфний діоксид кремнію і хлорид натрію, крохмаль і дигідрат двоосновного фосфату кальцію. В одному варіанті втілення наповнювач є не розчинним у воді, хоча може абсорбувати воду. В одному варіанті втілення наповнювач являє собою допоміжний засіб для сферонізації. Допоміжні засоби для сферонізації можуть включати один або декілька з кросповідону, карагенану, хітозану, пектинової кислоти, гліцеридів, β-циклодекстрину (β-CD), похідних целюлози, мікрокристалічної целюлози, порошкової целюлози, кросповідону поліпласдону і поліетиленоксиду. В одному варіанті втілення наповнювач включає мікрокристалічну целюлозу.

Кількість наповнювача в серцевині ксаномеліну особливо не обмежується. У варіантах втілення кількість наповнювача (наприклад, мікрокристалічної целюлози) може перебувати в діапазоні від приблизно 10 мас. % до приблизно 70 мас. % або від приблизно 16 мас. % до приблизно 23 мас. %, або, принаймні, 19 мас. % або, принаймні, 19,5 мас. %, наприклад, приблизно 20 мас. %. У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять від 15 мас. % до 65 мас. % мікрокристалічної целюлози, наприклад, від приблизно 15 мас. % до 20 мас. %, від приблизно 20 мас. % до 25 мас. %, від приблизно 25 мас. % до 30 мас. %, від приблизно 30 мас. % до 35 мас. %, від приблизно 35 мас. % до 40 мас. %, від приблизно 40 мас. % до 45 мас. %, від приблизно 45 мас. % до 50 мас. %, від приблизно 50 мас. % до 55 мас. %, від приблизно 55 мас. % до 60 мас. % або від приблизно 60 мас. % до 65 мас. %. У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять 33,5 мас. % мікрокристалічної целюлози.

Кількість наповнювача в серцевині троспію особливо не обмежується. У варіантах втілення кількість наповнювача (наприклад, мікрокристалічної целюлози або лактози) може перебувати в діапазоні від приблизно 10 мас. % до приблизно 80 мас. % або від приблизно 16 мас. % до приблизно 23 мас. %, або, принаймні, 19 мас. % або, принаймні, 19,5 мас. %, наприклад, приблизно 20 мас. %. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 25 мас. % до 80 мас. % мікрокристалічної целюлози, наприклад, від приблизно 25 мас. % до 30 мас. %, від приблизно 30 мас. % до 35 мас. %, від приблизно 35 мас. % до 40 мас. %, від приблизно 40 мас. % до 45 мас. %, від приблизно 45 мас. % до 50 мас. %, від приблизно 50 мас. % до 55 мас. %, від приблизно 55 мас. % до 60 мас. %, від приблизно 60 до 65 мас. %, від приблизно 65 мас. % до 70 мас. %, від приблизно 70 до 75 мас. % або приблизно від 75 мас. % до 80 мас. %. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять 46,8 мас. % мікрокристалічної целюлози.

У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 15 мас. % до 70 мас. % моногідрату лактози, наприклад від приблизно 15 мас. % до 20 мас. %, від приблизно 20 мас. % до 25 мас. %, від приблизно 25 мас. % до 30 мас. %, від приблизно 30 мас. % до 35 мас. %, від приблизно 35 мас. % до 40 мас. %, від приблизно 40 мас. % до 45 мас. %, від приблизно 45 мас. % до 50 мас. %, від приблизно 50 мас. % до 55 мас. %, від приблизно 55 мас. % до 60 мас. %, від приблизно 60 мас. % до 65 мас. %, або від приблизно 65 мас. % до 70 мас. %. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять 35 мас. % моногідрату лактози.

В'яжучі речовини включають, але не обмежуються наведеним, прості ефіри целюлози, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, пропілцеллюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення, гідроксипропілметилцелюлозу (гіпромелозу, наприклад, гіпромелозу 2910, Methocel™ E), карбоксиметилцелюлозу, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, гуміарабік, трагакант, желатин, полівінілпіролідон (повідон), зшитий полівінілпіролідон, альгінат натрію, мікрокристалічну целюлозу і гідроксипропілцелюлозу, заміщену нижчим алкілом. В одному варіанті втілення в'яжучі речовини вибирають з вологих в'яжучих речовин. В одному варіанті в'яжучу речовину вибирають з простих ефірів целюлози, наприклад гіпромелози.

Кількість в'язучої речовини в серцевині ксаномеліну особливо не обмежується. У варіантах втілення кількість в'язучої речовини (наприклад, гіпромелози) може перебувати в діапазоні від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. %, від приблизно 2 мас. % до приблизно 8 мас. % або від приблизно 4 мас. % до приблизно 6 мас. %, наприклад, приблизно 5 мас. %.

5 Кількість в'язучої речовини в серцевині троспію особливо не обмежується. У варіантах втілення кількість в'язучої речовини (наприклад, гіпромелози) може перебувати в діапазоні від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. %, від приблизно 2 мас. % до приблизно 8 мас. % або від приблизно 4 мас. % до приблизно 6 мас. %, наприклад, приблизно 5 мас. %.

10 Поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються наведеним, аніонні поверхнево-активні речовини, включаючи лаурилсульфат натрію, дезоксихолат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію і стеарилфумарат натрію, неіонні поверхнево-активні речовини, включаючи прості ефіри поліоксіетилену і полісорбат 80, і катіонні поверхнево-активні речовини, включаючи сполуки четвертинного амонію. В одному варіанті втілення поверхнево-активну речовину вибирають з аніонних поверхнево-активних речовин, наприклад, лаурилсульфату натрію.

15 Кількість поверхнево-активної речовини, наприклад, в якості допоміжної речовини, що використовується у виробничому процесі, в серцевині ксаномеліну особливо не обмежується. У варіантах втілення кількість поверхнево-активної речовини (наприклад, мікрокристалічної целюлози) може перебувати в діапазоні від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 1 мас. %, від приблизно 0,2 мас. % до приблизно 0,8 мас. % або від приблизно 0,4 мас. % до приблизно 0,6 мас. %, наприклад, приблизно 0,5 мас. %.

20 Кількість поверхнево-активної речовини, наприклад, в якості допоміжної речовини, що використовується у виробничому процесі, в серцевині троспію особливо не обмежується. У варіантах втілення кількість поверхнево-активної речовини (наприклад, лаурилсульфату натрію) може перебувати в діапазоні від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 1 мас. %, від приблизно 0,2 мас. % до приблизно 0,8 мас. % або від приблизно 0,4 мас. % до приблизно 0,6 мас. %, наприклад, приблизно 0,5 мас. %.

25 Розпушувачі включають, але не обмежуються наведеним, крохмаль, зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, кармелозу натрію, кармелозу кальцію, зшитий полівінілпіролідон і натрію крохмальгліколят, гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення і гідроксипропілкрохмаль.

30 Гліданти включають, але не обмежуються наведеним, поліетиленгліколі різної молекулярної маси, стеарат магнію, стеарат кальцію, силікат кальцію, високодисперсний діоксид кремнію, карбонат магнію, лаурилсульфат магнію, стеарат алюмінію, стеаринову кислоту, пальмітинову кислоту, цетанол, стеарол і тальк.

35 Змашувальні речовини включають, але не обмежуються наведеним, стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат алюмінію і силіконізований тальк. У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять від 0 мас. % до 2 мас. % тальку, наприклад, 0,5 мас. % тальку. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 0 мас. % до 2 мас. % тальку, наприклад, 0,5 мас. % гальку.

40 У деяких варіантах втілення склад додатково містить один або декілька антиоксидантів. Приклади фармацевтично прийнятних антиоксидантів включають: (1) водорозчинні антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, гідрохлорид цистеїну, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфїт натрію тощо; (2) жиророзчинні антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, бутильований гідроксіанізол (ВНА), бутильований гідрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропілгалат, альфа-токоферол тощо; і (3) метало-хелатуючі агенти, такі як лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA), сорбіт, винна кислота, фосфорна кислота тощо. У деяких варіантах втілення склад містить менше 1 мас. % антиоксиданту, як наприклад 0,9 мас. %, 0,8 мас. %, 0,7 мас. %, 0,6 мас. %, 0,5 мас. %, 0,4 мас. %, 0,3 мас. %, 0,2 мас. %, 0,1 мас. %, 0,09 мас. %, 0,08 мас. %, 0,07 мас. %, 0,06 мас. %, 0,05 мас. %, 0,04 мас. %, 0,03 мас. %, 0,02 мас. % або 0,01 мас. %. У деяких варіантах втілення склад містить приблизно 0,05 мас. % ВНТ або 0,5 мас. % аскорбінової кислоти. У деяких варіантах втілення антиоксидант присутній в серцевині ксаномеліну або гранулах ксаномеліну.

55 У деяких варіантах втілення гранули ксаномеліну містять від 30 мас. % до 80 мас. % тартрату ксаномеліну, від 15 мас. % до 65 мас. % мікрокристалічної целюлози і від 0 мас. % до 2 мас. % тальку. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 0,2 мас. % до 2 мас. % тальку, наприклад, 0,5 мас. % тальку. У деяких варіантах втілення гранули троспію містять від 8 мас. % до 35 мас. % тростю хлориду, від 25 мас. % до 80 мас. % мікрокристалічної целюлози, від 15 мас. % до 70 мас. % моногідрату лактози і від 0,2 мас. % до 2 мас. % тальку.

У деяких варіантах втілення гранули тартрату ксаномеліну містять 66 мас. % тартрату ксаномеліну, 33,5 мас. % мікрокристалічної целюлози і 0,5 мас. % тальку. У деяких варіантах втілення гранули троспію хлориду містять 17,7 мас. % троспію хлориду, 46,8 мас. % мікрокристалічної целюлози, 35 мас. % моногідрату лактози і 0,5 мас. % тальку. У цьому прикладі гранули тартрату ксаномеліну містять приблизно в 2,5 рази більше ксаномеліну, ніж гранули троспію хлориду містять троспію хлорид.

Залежно від вимог до дозування капсули можуть бути приготовані з різними кількостями гранул тартрату ксаномеліну і троспію хлориду. У різних варіантах втілення капсули містять 50 мг ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду, 50 мг ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду, 75 мг ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду, 75 мг ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду, 125 мг ксаномеліну і 30 мг троспію хлориду або 125 мг ксаномеліну і 40 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула містить 25 мг ксаномеліну у вигляді тартрату ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула містить 50 мг ксаномеліну у вигляді тартрату ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула містить 50 мг ксаномеліну у вигляді тартрату ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула містить 75 мг ксаномеліну у вигляді тартрату ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула містить 75 мг ксаномеліну у вигляді тартрату ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула містить 125 мг ксаномеліну у вигляді тартрату ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду. У деяких варіантах втілення капсула містить 125 мг ксаномеліну у вигляді тартрату ксаномеліну і 40 мг троспію хлориду.

В іншому варіанті втілення лікарський засіб містить від п'яти до 700 міліграмів ксаномеліну. В одному варіанті втілення лікарський засіб містить від 25 до 300 міліграмів ксаномеліну.

В іншому варіанті втілення лікарський засіб містить від одного міліграма до 400 міліграмів троспію хлориду. В одному варіанті втілення лікарський засіб містить від 6,5 до 200 міліграмів троспію хлориду.

В одному варіанті втілення в якості троспію хлориду в лікарському засобі використовується троспію хлорид з пролонгованим вивільненням. В іншому варіанті втілення лікарський засіб містить від одного міліграма до 400 міліграмів троспію хлориду з пролонгованим вивільненням. В одному з варіантів втілення лікарський засіб містить від 6,5 до 200 міліграмів троспію хлориду з пролонгованим вивільненням.

В одному варіанті втілення лікарський засіб містить 75 мг або 225 міліграмів ксаномеліну, і такий же лікарський засіб містить 20 мг або 40 міліграмів троспію хлориду.

В іншому варіанті втілення лікарський засіб містить 75 мг або 225 міліграмів ксаномеліну, а інший лікарський засіб для одночасного введення містить 20 мг або 40 міліграмів троспію хлориду.

#### Покриття гранул

В інших варіантах втілення гранули можуть бути покриті функціональними або нефункціональними покриттями, наприклад, для естетики, обробки або стабільності. У деяких варіантах втілення гранули можуть бути покриті рН-чутливим покриттям, щоб вони не розчинялися при низькому рН шлунку. Нефункціональне покриття може використовуватися для підтримки хімічного поділу гранул або з косметичних причин.

У подальшому варіанті втілення склад з контрольованим вивільненням включає напівпроникне покриття. Ксаномелін і троспію хлорид можуть мати різні покриття в одному і тому ж складі. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид можуть мати різні покриття в різних складах або дозуючих носіях. У подальшому варіанті втілення напівпроникне покриття містить полімер. У подальшому варіанті втілення склад з контрольованим вивільненням містить матрицю, яка суспендує ксаномелін і троспію хлорид.

У деяких варіантах втілення розподіл товщини покриття може бути зазначений в надбавці маси матеріалу покриття від загальної маси покритих гранул. Таким чином, в одному варіанті втілення розподіл товщини покриття становить, принаймні, 2 % від загальної маси покритих гранул. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 3 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 4 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 5 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 6 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 7 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 8 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 9 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 10 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 11 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 12 %. В

іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 13 %. В іншому варіанті втілення розподіл товщини покриття складає, принаймні, 14 %.

Наприклад, різниця в товщині покриття від гранули до гранули може становити +/-1-7 % від загальної маси покритих гранул. Розподіл товщини покриття може становити від приблизно 2 % до приблизно 14 % від маси покритих гранул, наприклад від приблизно 3 % до приблизно 13 %, від приблизно 4 % до приблизно 12 %, від приблизно 5 % до приблизно 11 %, від приблизно 6 % до приблизно 10 %, від приблизно 7 % до 9 %, від приблизно 3 % до 14 %. від приблизно 4 % до 14 %, від приблизно 4 % до 13 % або від 4 % до приблизно 12 %.

В одному варіанті втілення абсорбція (площа під кривою, AUC) лікарської форми при пероральному введенні переважно збільшується в порівнянні з іншими лікарськими формами ксаномеліну або троспію хлориду. Без прив'язки до конкретної теорії, на збільшення абсорбції впливає лікарська форма, що демонструє профіль псевдорозширеного вивільнення. Профіль псевдорозширеного вивільнення залежить від одного або декількох факторів, включаючи розподіл товщини покриття, якщо він присутній, розподіл часток гранул за розмірами і гранули, що мають неправильну форму гранул. Наприклад, у варіанті втілення, в якому гранули мають розподіл товщини покриття, для гранул з відносно тонким покриттям покриття повністю розчиняється при пороговому рН відносно швидко, вивільняючи композиції ксаномеліну і/або троспію хлориду, тоді як для гранул, що мають відносно товсте покриття, покриттю потрібно дещо більше часу для повного розчинення і вивільнення композицій ксаномеліну і/або троспію хлориду. У варіанті втілення, в якому гранули мають розподіл часток за розмірами і/або неправильну форму гранул, час кишкового транзиту гранул може варіюватися в залежності від розміру і/або форми гранул, так що час транзиту до досягнення рН розчинення покриття варіюється, сприяючи таким чином створенню псевдорозширеного профілю вивільнення. В іншому варіанті втілення лікарська форма демонструє, по суті, еквівалентні (наприклад, біоеквівалентні) характеристики  $C_{max}$  і/або AUC при пероральному введенні капсули з оболонкою або капсули без оболонки.

У деяких варіантах втілення лікарська форма забезпечує прогресивну і прогнозовану криву абсорбції. В одному варіанті втілення  $T_{max}$  лікарської форми при пероральному введенні є більш стабільним від дози до дози, оскільки гранули мають індивідуальне покриття. Прогнозоване, постійне значення  $T_{max}$  є перевагою для досягнення більш послідовного, стійкого терапевтичного ефекту. Наприклад, пов'язані з процесом зміни товщини покриття або інші впливи на розчинення покриття впливають тільки на частину ксаномеліну і троспію хлориду в лікарській формі і мають тенденцію призводити до поведінки псевдорозширеного вивільнення. Навпаки, капсули з покриттям, що містять мікросфери ксаномеліну і троспію хлориду, демонструють значні відмінності в часі абсорбції від капсули до капсули.

У деяких варіантах втілення пероральна фармацевтична композиція містить ксаномелін і/або його сіль і троспію хлорид для лікування мускаринового розладу у пацієнта, який цього потребує, причому при введенні пацієнту, який цього потребує, композиції достатньо для забезпечення профілю плазми *in vivo*, що включає середнє значення  $T_{max}$  для ксаномеліну, рівне 2 годинам, і середнє значення  $T_{max}$  для троспію, рівне 1 годині. У деяких варіантах втілення профіль плазми *in vivo* додатково включає середню нормалізовану за дозою  $C_{max}$  від 48,5 до 121,3 пг/мл/мг. У деяких варіантах втілення профіль плазми *in vivo* додатково включає середню нормалізовану за дозою  $C_{max}$  троспію від 156 до 375 пг/мл/мг. У деяких варіантах втілення профіль плазми *in vivo* додатково включає середню нормалізовану за дозою AUC<sub>0-12</sub> ксаномеліну від 263 до 577 год·пг/мл/мг. У деяких варіантах втілення профіль плазми *in vivo* додатково включає середню нормалізовану за дозою AUC<sub>0-12</sub> троспію від 881 до 2024 год·пг/мл/мг. У деяких варіантах втілення профіль плазми *in vivo* додатково включає середню  $C_{max}$  троспію  $7850 \pm 3360$  пг/мл. У деяких варіантах втілення профіль плазми *in vivo* додатково включає середню AUC<sub>0-12</sub>  $41900 \pm 15500$  год·пг/мл.

В іншому варіанті втілення лікарська форма демонструє сприятливу стабільність при зберіганні, наприклад, яка вимірюється кількістю ксаномеліну, присутньою після зберігання, і/або загальною кількістю супутніх домішок. Стабільність при зберіганні можна оцінити після зберігання в типових умовах навколишнього середовища (наприклад, 25 °C і 60 % відносної вологості) або в умовах "прискореного старіння", що включають підвищену температуру і/або вологість.

Передбачається, що лікарська форма і способи включають варіанти втілення будь-якої комбінації одного або декількох додаткових необов'язкових елементів, ознак і етапів, додатково описаних нижче (включаючи наведені на фігурах і в Прикладах), якщо не вказано інше. Посилання на гранулу і її властивості в рівній мірі може бути застосоване до набору гранул (наприклад, до множини таких гранул). Аналогічним чином, посилання на серцевину і її

властивості в рівній мірі може бути застосоване до набору серцевин (наприклад, до множини таких серцевин).

Речовина кишкворозчинного (стійкого до дії шлункового соку) покриття, наприклад, полімер, може бути речовиною, яка розчиняється в кишковому соці при рівні рН вище, ніж в шлунку, наприклад, рН більше 4,5, як, наприклад, в тонкому кишківнику, і, отже, дозволяє вивільняти активну речовину в областях тонкого кишківника, а не у верхній частині шлунково-кишкового тракту. В одному варіанті втілення кишкворозчинна речовина починає розчинятися у водному розчині при рН від приблизно 4,5 до приблизно 5,5. В іншому варіанті втілення кишкворозчинна речовина швидко розчиняється у водному розчині при рН приблизно 5. В іншому варіанті втілення кишкворозчинна речовина швидко розчиняється у водному розчині при рН приблизно 5,5.

Наприклад, рН-чутливі речовини не розчиняються в значній мірі до тих пір, поки лікарська форма не вийде зі шлунка. рН тонкої кишки поступово збільшується від приблизно 4,5 до приблизно 6,5 в цибуліні дванадцятипалої кишки і до приблизно 7,2 в дистальних відділах тонкої кишки (клубової кишки). Щоб забезпечити прогнозоване розчинення, що відповідає часу транзиту через тонкий кишківник близько 3 годин (наприклад, 2-3 години), і забезпечити відтворене вивільнення в ньому, покриття повинне почати розчинятися в діапазоні рН дванадцятипалої кишки і продовжувати розчинятися в діапазоні рН в топкому кишківнику. Отже, кількість (товщина) кишкворозчинного покриття повинна бути достатньою для того, щоб воно, по суті, розчинилося протягом приблизно тригодинного часу транзиту в тонкому кишківнику (наприклад, проксимальному і середньому кишківнику).

Прийнятні кишкворозчинні (стійкі до дії шлункового соку) речовини включають, але не обмежуються наведеним, зшитий полівінілпіролідон; незшитий полівінілпіролідон; фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинат целюлози; ацетатфталат целюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, ацетаттримелітат целюлози; ацетатфталат крохмалю; полівінілацетатфталат; карбоксиметилцелюлозу; фталат метилцелюлози; сукцинат метилцелюлози; фталатсукцинат метилцелюлози; напівефір метилцелюлози і фталевої кислоти; сукцинат етилцелюлози; карбоксиметиламід; кополімер метакрилату калію і дивінілбензолу; полівінілові спирти; поліоксіетиленгліколі; поліетилен гліколь; альгінат натрію; галактоманан; карбоксиполіметилен; карбоксиметил крохмаль натрію; кополімери акрилової кислоти і/або метакрилової кислоти з мономером, вибраним з наступного: метилметакрилат, етилметакрилат, етилакрилат, бутилметакрилат, гексилметакрилат, децилметакрилат, лаурилметакрилат, фенілметакрилат, метилакрилат, ізопропілакрилат, ізобутилакрилат або октадецилакрилат, наприклад Eudragit™ - L і -S серій, включаючи L 100-55, L 30 D-55, L 100, S 100, L 12,5 і S 12,5, доступні від Evonik Industries; полівінілацетат; жири; масла; воски; жирні спирти; шелак; зеїн; глютен; кополімер етилакрилату і ангїдриду малеїнової кислоти; кополімер ангїдриду малеїнової кислоти і простого вінілметилового ефіру; кополімер стиролу і малеїнової кислоти; ангїдрид 2-етилгексилакрилату малеїнової кислоти; кополімер кротонової кислоти і вінілацетату; кополімер глютамінової кислоти/складного ефіру глютамінової кислоти; монооктаноат гліцерину карбоксиметил етил целюлози; поліаргїнін; полі(етилен); полі(пропілен); полі(етиленоксид); полі(етилентерифталат); полі(вінілізобутиловий ефір); полі(вінілхлорид); і поліуретан. Також може використовуватися комбінація кишкворозчинних речовин. В одному варіанті втілення кишкворозчинна речовина швидко розчиняється при рН 5,5 і вище, забезпечуючи швидке розчинення у верхніх відділах кишківника. Наприклад, кишкворозчинна речовина може бути вибрана з кополімеру метакрилової кислоти з метилметакрилатом і кополімеру метакрилової кислоти з етилакрилатом. Наприклад, кишкворозчинний полімер являє собою кополімер метакрилової кислоти з етилакрилатом 1:1 (Eudragit™ L 30 D-55 і Eudragit™ L 100-55).

Інші прийнятні приклади кишкворозчинних покриттів включають бджолиний віск і моностеарат гліцерину; бджолиний віск, шелак і целюлозу; і цетиловий спирт, мастику та шелак, і шелак та стеаринову кислоту; полівінілацетат та етилцелюлозу; і нейтральний кополімер складних ефірів поліметакрилової кислоти (Eudragit™ L 30D); кополімери метакрилової кислоти і метилового ефіру метакрилової кислоти або нейтральний кополімер ефірів поліметакрилової кислоти, що містять стеарати металів. Такі покриття включають суміші жирів і жирних кислот, шелаку і похідних шелаку та фталатів целюлозних кислот, наприклад, тих, які містять вільні карбоксильні групи.

До кишкворозчинних полімерів можуть бути додані один або декілька пластифікаторів для підвищення їх пластичності і зменшення крихкості, як відомо в даній галузі техніки. Прийнятні пластифікатори включають, наприклад, бутилцитрати, триетилцитрат, діетилфталат, дибутилсебацінат, поліетиленгліколі (ПЕГ, такі як ПЕГ 6000), ацетилтриетилцитрат і триацетин.

В одному варіанті втілення пластифікатором є триетилцитрат. У той час як деякі кишковорозчинні речовини є еластичними і не вимагають пластифікаторів, більш крихкі полімери (наприклад, типи Eudragit™ L/S, Eudragit™ RL/RS і Eudragit™ FS 30 D) отримують перевагу при додаванні пластифікаторів, наприклад, в діапазоні від 5 мас. % до 30 мас. % від маси сухого полімеру, від приблизно 8 мас. % до приблизно 12 мас. % триетилцитрату з кополімером метакрилової кислоти і етилакрилату 1:1.

У деяких варіантах втілення кишковорозчинні покриття містять один або декілька агентів, що перешкоджають злипанню (антиадгезиви), для зменшення липкості плівки і запобігання агломерації, як це відомо в даній галузі техніки. Прийнятні агенти, що перешкоджають злипанню, включають, але не обмежуються наведеним, тальк, моностеарат гліцерину, пірогенний діоксид кремнію (наприклад, Aerosil™ 200), осажденний діоксид кремнію (наприклад, Sipernat™ PQ) і стеарат магнію. Агенти, що перешкоджають злипанню, можна використовувати в будь-якій потрібній кількості, наприклад, в діапазоні від приблизно 10 мас. % до 100 мас. % від маси сухого полімеру, від приблизно 10 мас. % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 10 мас. % до приблизно 30 мас. % або від приблизно 15 мас. % до приблизно 30 мас. %. Наприклад, в одному варіанті втілення в діапазоні від 15 мас. % до приблизно 30 мас. % від маси сухого полімеру.

До суміші кишковорозчинних покриттів також можуть бути додані одна або декілька поверхнево-активних речовин для збільшення змочуваності субстрату і/або стабілізації суспензій, як це відомо в даній галузі техніки. Поверхнево-активні речовини включають полісорбат 80, моноолеат сорбітану і додецилсульфат натрію, а також інші поверхнево-активні речовини, описані в даній заявці.

Кишковорозчинне покриття може бути сформовано будь-яким прийнятним способом. Процеси нанесення покриття включають, наприклад, дражування, нанесення покриття у псевдозрідженому шарі і нанесення сухого покриття (наприклад, нанесення покриття з нагріванням і електростатичне нанесення покриття). Дражування і нанесення покриття у псевдозрідженому шарі з використанням розчинника є добре відомими процесами. При нанесенні рідкого покриття кишковорозчинна речовина і необов'язкові ексципієнти (наприклад, пігменти, пластифікатори, речовини, що перешкоджають злипанню) змішуються в органічному розчиннику або воді з утворенням розчину або дисперсії. Розчин або дисперсію для нанесення покриття розпилюють на тверді лікарські форми в дражувальному котлі або сушарці з псевдозрідженим шаром і сушать гарячим повітрям. Наприклад, в процесі нанесення покриття у псевдозрідженому шарі методом Вюрстера рідину для нанесення покриття розпилюють з нижньої частини пристрою з псевдозрідженим шаром. В якості альтернативи рідину для покриття наносять розпиленням зверху. У деяких варіантах втілення застосовується тангенціальне розпилювання.

Кількість нанесеної кишковорозчинної речовини є достатньою для досягнення бажаних характеристик стійкості до кислоти і вивільнення. Наприклад, в одному варіанті втілення кількість кишковорозчинного покриття відповідає вимогам USP <711> (USP 36-NF 31) для лікарських форм з відстроченим вивільненням, при цьому не вивільняючи 10,0 мас. % лікарського засобу через 2 години в 0,1 N HCl. У деяких варіантах втілення склад вивільняє, принаймні, 80 % активної речовини за 20 хвилин в буферному розчині з pH 6,8, наприклад, з використанням методу розчинення згідно USP 36-NF 31, розділ <711>.

В одному варіанті втілення кишковорозчинне покриття присутнє в кількості в діапазоні від приблизно 10 % до 40 % або від 25 % до приблизно 35 %, як виміряно за надбавкою маси в порівнянні з серцевинами часток без покриття, або в діапазоні від приблизно 25 % до приблизно 31 % надбавки маси, від приблизно 27 % до приблизно 31 % надбавки маси або від приблизно 28,5 % до приблизно 31 % надбавки маси від маси серцевин часток без покриття.

Склад може включати оболонку капсули, в якій розташовані гранули. Відомі м'які і тверді оболонки капсул. В одному варіанті втілення оболонка капсули являє собою оболонку твердої капсули, наприклад, желатинову оболонку капсули або тверду оболонку капсули на рослинній основі. У деяких варіантах втілення оболонка капсули містить одне або декілька кишковорозчинних покриттів, описаних в даній заявці. При прискореному зберіганні желатинові капсули можуть руйнуватися. Таким чином, в деяких варіантах втілення склад може включати оболонку капсули з гідроксипропілметилцелюлози.

Таким чином, наприклад, один варіант втілення, що поєднує різні ознаки, описані вище, включає фармацевтичну лікарську форму, яка містить множину гранул ксаномеліну, при цьому гранули містять серцевину, що містить тартрат ксаномеліну, наповнювач (необов'язково мікрокристалічну целюлозу), в'язучу речовину (необов'язково гіпромелозу) і кишковорозчинне покриття (необов'язково Eudragit™ L 30 D-55), що оточує серцевину, причому множина гранул

має розподіл часток за розмірами від приблизно 0,7 мм до приблизно 2,5 мм, при цьому кишковорозчинне покриття становить від приблизно 20 % до приблизно 40 % від маси серцевин гранул, причому гранули розташовані в оболонці капсули.

#### Розмір і форма гранул

5 Множина гранул має розподіл часток за розмірами. Множина гранул має форму намистини. Множина гранул має розподіл за товщиною покриття, якщо воно присутнє.

Було показано, що гранули, що мають розподіл часток за розмірами, демонструють сприятливу фармакокінетику. Без прив'язки до конкретної теорії, припускають, що на фармакокінетику впливає множина гранул, що мають розподіл серцевин за розміром.

10 В одному варіанті втілення розмір часток гранул знаходиться в діапазоні від приблизно 0,4 мм до приблизно 1,2 мм, як, наприклад, від приблизно 0,4 мм до приблизно 0,5 мм, від приблизно 0,5 мм до приблизно 0,6 мм, від приблизно 0,6 мм до приблизно 0,7 мм, від приблизно 0,7 мм до приблизно 0,8 мм, від приблизно 0,8 мм до приблизно 0,9 мм, від приблизно 0,9 мм до приблизно 1,0 мм, від приблизно 1,0 мм до приблизно 1,1 мм або від  
15 приблизно 1,1 мм до приблизно 1,2 мм. У деяких варіантах втілення розмір гранул ксаномеліну становить від приблизно 0,425 мм до приблизно 1,18 мм. У деяких варіантах втілення розмір гранул ксаномеліну становить від приблизно 0,6 мм до приблизно 0,85 мм. У деяких варіантах втілення розмір гранул троспію становить від приблизно 0,425 мм до приблизно 1,18 мм. У деяких варіантах втілення розмір гранул троспію становить від приблизно 0,6 мм до приблизно  
20 0,85 мм.

Гранули або суміші гранул можна використовувати, наприклад, у вигляді суспензій, наповненими в капсули, спресованими в таблетки або наповненими в саше. Один або декілька типів гранул з модифікованим вивільненням можуть бути змішані разом й інкапсульовані або використані в якості присипки для їжі суб'єкта. У деяких варіантах втілення тверда лікарська форма для перорального застосування може бути будь-якою з цих форм. У деяких варіантах втілення лікарська форма являє собою капсулу.

Якщо розмір часток гранул стає занадто маленьким, то варіабельність вмісту активної речовини збільшується. Якщо розмір часток стає занадто великим, то гранули є занадто великими для лікарських препаратів, маркованих для введення шляхом посипання (наприклад, на яблучне пюре або іншу м'яку їжу, таку як желе) і проковтування, не розжовуючи, або введення через зонд для ентерального харчування. Крім того, якщо розмір часток збільшується, то більші частки покриваються більше, ніж більш дрібні частки, що призводить до більш низького відносного аналізу в порівнянні з більш дрібними частками. Для компенсації потрібна відносно більша кількість гранул для того, щоб забезпечити концентрацію в капсулі, зазначену на етикетці. Заповнення оболонки капсули досить великими частками для забезпечення  
35 концентрації в капсулі, зазначеної на етикетці, стає важким або неможливим (наприклад, заповнення капсули розміру 0 до концентрації 75 мг вільної основи ксаномеліну).

В одному варіанті втілення гранули формулюють в капсули, наприклад, за допомогою машини для капсулювання. Різні розміри капсул можуть відповідати концентрації і масі заповнення цільових складів. Розмір капсули знаходиться в діапазоні від 00 до 5 для маси заповнення від приблизно 15 до приблизно 630 мг.

Гранули можуть бути відсортовані (наприклад, просіюванням) до бажаного розміру часток. У деяких варіантах втілення діапазон розмірів часток являє собою будь-який діапазон розмірів часток або їх комбінацію, описану вище щодо серцевин. В одному варіанті втілення діапазон розмірів часток є таким же, як діапазон розмірів часток серцевин без покриття. Наприклад, гранули можна просівати таким чином, щоб 5 % або менше серцевин гранул за масою залишалося на ситі №12 мені (1,68 мм) і 10 % або менше за масою проходило через сито №20 мені (0,84 мм).

#### Спосіб одержання

50 Запропонований спосіб одержання пероральної фармацевтичної композиції, який включає змішування гранул, що містять множину гранул ксаномеліну, які містять ксаномелін або його фармацевтично прийнятну сіль, з множиною гранул троспію, які містять сіль троспію, таку як троспію хлорид. У деяких варіантах втілення спосіб додатково включає складання змішаних гранул в капсули.

55 Також в даній заявці розкритий спосіб одержання лікарської форми, який включає покриття серцевини, що містить ксаномелін або його фармацевтично прийнятну сіль і наповнювач, кишковорозчинним полімером з утворенням кишковорозчинного покриття, і покриття серцевини, що містить троспію хлорид або його фармацевтично прийнятну сіль і наповнювач, кишковорозчинним полімером з утворенням кишковорозчинного покриття. Необов'язково, серцевина може бути сформована методом вологої грануляції. Необов'язково, гранули  
60

лікарського засобу сортують (наприклад, просіюванням) до бажаного діапазону розмірів часток перед нанесенням кишковорозчинного покриття і, необов'язково, знову сортують після нанесення кишковорозчинного покриття.

5 Гранули лікарського засобу можуть бути одержані за допомогою різних процесів, включаючи, але не обмежуючись наведеним, сферонізацію екструдованої вологої маси і покриття інертних сфер серцевини в псевдозрідженому шарі. У деяких варіантах втілення гранули одержують шляхом екструзії і сферонізації.

10 Гранули виготовлені таким чином, щоб вони мали безперешкодну текучість і бути сумісними з сучасним обладнанням для капсулювання. У деяких варіантах втілення гранули змішують разом з утворенням однорідної суміші, якою можна заповнювати капсули за одну стадію. В інших варіантах втілення гранулами окремо заповнюють капсули з використанням двостадійного пристрою для наповнення капсул.

15 Серцевини, що містять ксаномелін або його фармацевтично прийнятні солі, можуть бути одержані будь-яким прийнятним способом. В одному варіанті втілення серцевину формують шляхом гранулювання суміші ксаномеліну або його фармацевтично прийнятної солі з ексципієнтом і подрібнення до бажаного діапазону розмірів часток. В іншому варіанті втілення серцевина може бути сформована екструзією і сферонізацією суміші ксаномеліну або його фармацевтично прийнятної солі з ексципієнтом.

20 Серцевини, що містять троспію хлорид або його фармацевтично прийнятні солі, можуть бути одержані будь-яким прийнятним способом. В одному варіанті втілення серцевину формують шляхом гранулювання суміші троспію хлориду або його фармацевтично прийнятної солі з наповнювачем і подрібнення до бажаного діапазону розмірів часток. В іншому варіанті втілення серцевина може бути сформована екструзією і сферонізацією суміші троспію хлориду або його фармацевтично прийнятної солі з ексципієнтом.

25 Процеси гранулювання можуть включати, наприклад, гранулювання в псевдозрідженому шарі, вологе гранулювання, гранулювання з розплаву і розпилювальну кристалізацію. Інші процеси включають брикетування і ущільнення. Гранульовані суміші спочатку можна змішати в сухому вигляді. Сухі інгредієнти, змішані в сухому вигляді, можна змішувати з водою перед екструзією.

30 Екструзія і сферонізація суміші ксаномеліну або його фармацевтично прийнятної солі та троспію хлориду з ексципієнтом забезпечує відповідні серцевини з розподілом часток за розмірами, як описано в даній заявці, і однією або декількома іншими прийнятними властивостями. У деяких варіантах втілення короткий час обробки може призвести до більш стабільного продукту. Наприклад, зменшення часу сферонізації знижує тертя і пов'язане з ним тепло. Скорочення часу, протягом якого продукт знаходиться на повітрі (у вологому стані і/або перед упаковкою), також зменшує окислення. З іншого боку, швидка обробка екструзією і сферонізацією можуть привести до одержання неякісного продукту, наприклад, через те, що більша частина серцевин виходить за межі бажаного діапазону розмірів часток. Волога, що абсорбується допоміжними засобами для сферонізації (що відбувається з часом), впливає на характеристики сферонізації гранул.

40 Відповідно, в одному варіанті втілення вміст вологи в гранульованій суміші перед сушінням знаходиться в діапазоні від приблизно 20 мас. % до приблизно 40 мас. %, наприклад, від 25 мас. % до приблизно 35 мас. %, від приблизно 28 мас. % до приблизно 32 мас. %, принаймні, приблизно 28 мас. %, принаймні, приблизно 28,5, від приблизно 20 мас. % до приблизно 40 мас. %, від приблизно 25 мас. % до приблизно 35 мас. %, від приблизно 27 мас. % і приблизно 31 мас. % або від приблизно 28,5 мас. % до приблизно 31 мас. %.

45 У деяких варіантах втілення волога маса може бути витримана перед екструзією, наприклад, щоб дозволити засобу для сферонізації набрякнути з гранулюючою рідиною. Час витримки може становити, принаймні, 15 хвилин, наприклад, принаймні, 30 хвилин, принаймні, 45 хвилин або, принаймні, 60 хвилин. У деяких варіантах втілення час витримки знаходиться в діапазоні від приблизно 15 хвилин до приблизно 120 хвилин, наприклад, від приблизно 30 хвилин до 100 хвилин або від 60 хвилин до 90 хвилин.

50 Як описано вище щодо серцевин, спосіб може включати стадію сортування (наприклад, просіюванням) серцевин перед необов'язковим нанесенням покриття для того, щоб утримувати частки в заданому діапазоні розмірів, наприклад, в діапазоні розмірів від приблизно 0,7 мм до приблизно 2,8 мм, як, наприклад, від приблизно 0,7 мм до приблизно 2,5 мм, або від приблизно 0,8 мм до приблизно 1,7 мм, або в будь-якому діапазоні, описаному в даній заявці.

60 Як описано вище щодо гранул, спосіб може включати стадію сортування (наприклад, просіюванням) гранул після необов'язковою нанесення покриття для того, щоб утримувати частки в діапазоні розмірів, наприклад, в діапазоні розмірів від приблизно 0,7 мм до приблизно

2,8 мм, як, наприклад, від приблизно 0,7 мм до приблизно 2,5 мм, або від приблизно 0,8 мм до приблизно 1,7 мм, або в будь-якому діапазоні, описаному в даній заявці.

В процесі екструзії і сферонізації можна використовувати наступні додаткові особливості, індивідуально або в одній або декількох їх комбінаціях. Гранулюючим агентом може бути вода.

5 Мікрокристалічна целюлоза може знаходитися в серцевинах як допоміжний засіб для сферонізації. Гіпромелоза може бути включена в серцевини в якості в'язучої речовини. Розмір сита при екструзії може становити 1,0 мм. Фрикційна пластина сферонізатора може бути ґратчастою. Фрикційна пластина сферонізатора може бути ґратчастою з кроком квадрата, принаймні, приблизно 3 мм, або більш приблизно 3 мм, або, принаймні, приблизно 4 мм, або 10 більш приблизно 4 мм, або в діапазоні від приблизно 3 мм до приблизно 7 мм або приблизно 5 мм. Час сферонізації може становити менше приблизно 5 хвилин або менше приблизно 4 хвилин, або менше приблизно 3 хвилин, або менше приблизно 2 хвилин, або до 1 хвилини. Сферонізовані частки можуть включати несферичні частки (тобто частки неправильної форми), наприклад, їх значну частину, як, наприклад, принаймні, приблизно 20 мас. %, принаймні, 15 приблизно 30 мас. %, принаймні, приблизно 40 мас. %, принаймні, приблизно 50 мас. %, принаймні, приблизно 60 мас. % або, принаймні, приблизно 70 мас. % з них.

У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція зберігається з осушувачем, наприклад, з силікагелем, кристалічним алюмосилікатом натрію, калію або кальцію, колоїдним кремнеземом, безводним сульфатом кальцію і т.п. фармацевтичного ступеня чистоти.

20 У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція зберігається з поглиначем кисню.

У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція зберігається в атмосфері сухого інертного газу, такого як азот, гелій, аргон, неон, ксенон, криптон або їх суміш.

У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція зберігається при зниженому тиску в порівнянні з зовнішнім навколишнім повітрям.

25 У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція зберігається при низькій температурі, наприклад, при температурах охолодження (наприклад, від 2 °С до 8 °С). У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція зберігається таким чином, щоб містити менше домішок, таких як Домішка А, ніж при зберіганні при 25 °С.

У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція зберігається виробником, 30 дистриб'ютором, аптекою або лікарнею при температурі від приблизно 2 °С до приблизно 8 °С до видачі пероральної фармацевтичної композиції суб'єкту. У деяких варіантах втілення після того, як пероральна фармацевтична композиція видана суб'єкту, фармацевтичну композицію зберігають при температурі від приблизно 20 °С до приблизно 25 °С.

35 Також забезпечений спосіб стабілізації фармацевтичної лікарської форми або композиції, як описано в даній заявці, що включає зберігання лікарської форми при температурі від приблизно 2 °С до приблизно 8 °С.

У деяких варіантах втілення спосіб одержання фармацевтичної лікарської форми, що містить гранули ксаномеліну, включає формування вологої маси, яка містить тартрат ксаномеліну і ексципієнт, необов'язково мікрокристалічну целюлозу, з вмістом вологи в 40 діапазоні від приблизно 20 мас. % до приблизно 40 мас. %, екструзію і сферонізацію вологої маси, яка містить тартрат ксаномеліну і ексципієнт, з одержанням серцевин, сортування серцевин до цільового діапазону розмірів часток, необов'язково від приблизно 0,7 мм до приблизно 2,5 мм, покриття відсортованих серцевин полімером з утворенням гранул, що містять серцевину і покриття, і сортування часток гранул до цільового діапазону розмірів часток, 45 необов'язково від приблизно 0,7 мм до приблизно 2,5 мм.

У деяких варіантах втілення спосіб одержання фармацевтичної лікарської форми, яка містить гранули троспію, включає формування вологої маси, що містить троспію хлорид і ексципієнт, необов'язково мікрокристалічну целюлозу, з вмістом вологи в діапазоні від 50 приблизно 20 мас. % до приблизно 40 мас. %. екструзію, сферонізацію і висушування вологої маси, яка містить троспію хлорид і ексципієнт, з одержанням серцевин, сортування серцевин до цільового діапазону розмірів часток, необов'язково від приблизно 0,7 мм до приблизно 2,5 мм, покриття відсортованих серцевин полімером з утворенням гранул, що містять серцевину і покриття, і сортування часток гранул до цільового діапазону розмірів часток, необов'язково від 55 приблизно 0,7 мм до приблизно 2,5 мм.

Чистота

Також забезпечена сполука 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тіадизаол-3-іл]-5-гідроіл-1-метилпіридин-1-ій.

Також забезпечена фармацевтична композиція, що містить ксаномелін і/або його сіль і менше, ніж 0,5 мас. % 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тіадизаол-3-іл]-5-гідроіл-1-метилпіридин-1-ію (Домішка А). У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить менше, ніж 0,30 60

мас. % Домішки А, наприклад, менше, ніж 0,25 мас. %, менше, ніж 0,20 мас. %; менше, ніж 0,15 мас. %, менше, ніж 0,14 мас. % або менше, ніж 0,1 мас. %. Також забезпечена фармацевтична композиція, що містить ксаномелін і/або його сіль і менше, ніж 0,15 мас. % 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тіадизаол-3-іл]-5-гідроіл-1-метилпіридин-1-ію (Домішка А).

5 Також забезпечена пероральна фармацевтична композиція, що містить множинну гранул ксаномеліну, які містять ксаномелін або його сіль, і менше, ніж 0,5 мас. % 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тіадизаол-3-іл]-5-гідроіл-1-метил піридин-1-ію; і множинну гранул троспію, які містять сіль троспію. Також забезпечена пероральна фармацевтична композиція, що містить множинну гранул ксаномеліну, які містять ксаномелін або його сіль і менше, ніж 0,15 мас. % 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тіадизаол-3-іл]-5-гідроіл-1-метилпіридин-1-ію; і множинну гранул троспію, які містять сіль троспію.

10 У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить менше, ніж 0,5 мас. % Домішки А після зберігання фармацевтичної композиції протягом, принаймні, 3 місяців при 40 °С і відносній вологості 75 %.

15 У деяких варіантах втілення загальна кількість домішок у фармацевтичних композиціях, представлених в даній заявці, становить не більше, ніж приблизно 5 % за масою, не більше, ніж приблизно 4 % за масою, не більше, ніж приблизно 3 % за масою, не більше, ніж приблизно 2,5 % за масою, не більше, ніж приблизно 2 % за масою, не більше, ніж приблизно 1,5 % за масою, не більше, ніж приблизно 1 % за масою, не більше, ніж приблизно 0,5 % за масою або 20 не більше, ніж приблизно 0,1 % за масою.

#### Спосіб лікування

Додатково забезпечений спосіб активації мускаринових рецепторів в біологічному зразку, що включає приведення біологічного зразка в контакт з будь-якою пероральною фармацевтичною композицією, описаною в даній заявці. Також забезпечений спосіб лікування розладу, який послаблюється активацією мускаринових рецепторів у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення суб'єкту, що цього потребує, будь-якої пероральної фармацевтичної композиції, описаної в даній заявці.

Незважаючи на те, що активатори мускаринових рецепторів M1 і M4 були запропоновані як ефективні засоби для лікування шизофренії, активація мускаринових рецепторів, розташованих за межами головного мозку, призводила до побічних ефектів, які перешкоджали застосуванню ксаномеліну клінічно. Наприклад, як у Фазі I, так і в подальших дослідженнях мускариновий агоніст ксаномелін мав неприйнятні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту і інші побічні ефекти, пов'язані зі зв'язуванням мускаринових рецепторів на периферії тіла. При комбінації ксаномеліну з троспію хлоридом досягається бажаний терапевтичний ефект при зменшенні або усуненні побічних ефектів, пов'язаних з активацією мускаринових рецепторів, розташованих за межами головного мозку.

40 Переносимість ксаномеліну, мускаринового активатора, збільшується при одночасному введенні троспію хлориду, мускаринового антагоніста. Найбільш частими небажаними явищами, які спостерігаються при застосуванні ксаномеліну, є нудота, блювота, діарея, підвищене потовиділення і підвищене слиновиділення (так звані холінергічні небажані явища). Розкриті композиції знижували частоту цих небажаних явищ у людей, демонструючи підвищену переносимість ксаномеліну.

45 В одному варіанті втілення ксаномелін комбінують з троспію хлоридом для лікування мускаринових розладів, полегшуючи симптоми у відповідь на активацію мускаринових рецепторів ксаномеліном в живих тканинах, виявлених за межами головного мозку. В одному з варіантів втілення такі захворювання або розлади включають шизофренію і захворювання, пов'язані з шизофренією, когнітивні розлади при нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера, і біль, такий як ноцицептивний біль або невропатичний біль. Комбінація ксаномеліну і троспію хлориду є більш безпечним методом лікування тих захворювань, які, як 50 було показано, чутливі до активації мускаринових рецепторів.

В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид лікують розлади настрою. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид лікують рухові розлади. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид лікують когнітивні розлади, включаючи посилення когнітивної функції, не пов'язаної з конкретною патологією. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид лікують розлади уваги. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид лікують біль. Крім лікування захворювань, посилення уваги прискорює навчання і знижує стомлюваність через нестачу сну і порушень циркадного ритму, наприклад, зміни 55 часових поясів. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид лікують адиктивні розлади.

В одному варіанті втілення ксаномелін в комбінації з троспію хлоридом лікує тварину. У подальшому варіанті втілення тварина є ссавцем. В одному з варіантів втілення ссавець являє собою людину.

5 В одному варіанті втілення троспію хлорид знижує побічні ефекти, пов'язані з ксаномеліном. Такі побічні ефекти включають, але не обмежуються наведеним, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, побічні ефекти з боку серця, підвищене потовиділення і підвищене слиновиділення. Використання троспію з ксаномеліном дозволяє використовувати ксаномелін клінічно, в той час як ксаномелін, в іншому випадку, не міг би використовуватися клінічно через його побічні ефекти. В іншому варіанті втілення використання троспію хлориду з ксаномеліном дозволяє ксаномеліну досягти більш високої максимально переносимої дози, ніж при використанні ксаномеліну іншим способом.

10 Різні за часом і ресурсомісткі методи продемонстрували ефективність комбінації ксаномеліну і троспію хлориду. Наприклад, моделі на тваринах демонструють ефективність нових терапевтичних засобів від шизофренії, включаючи як фармакологічні моделі (наприклад, модель кетаміну), так і генетичні моделі (наприклад, миша DISC1). Аналогічним чином, моделі на тваринах, включаючи гризунів, собак і приматів, що не відносяться до людини, демонструють профіль побічних ефектів фармакологічних агентів. Моделі на тваринах є експериментальним представником для людей, але можуть мати недоліки через фізіологічні відмінності між людиною і тваринами і, таким чином, вони можуть мати обмежену прогнозируючу можливість для експериментів на людях, особливо щодо захворювань центральної нервової системи. В якості альтернативи розкрита комбінація може бути випробувана в контрольованих клінічних випробуваннях на людях. Стандартні заходи, засновані на самозвітах пацієнта, можуть використовуватися фахівцями в даній галузі техніки для оцінки різних побічних ефектів, таких як дискомфорт в шлунково-кишковому тракті. Як інший приклад фахівці в даній галузі техніки можуть використовувати об'єктивні фізіологічні показники (наприклад, ЕКГ). Також був розроблений набір стандартних показників для оцінки симптомів шизофренії, включаючи коротку психіатричну шкалу оцінки (BPRS), шкалу позитивних і негативних синдромів (PANSS) і загальне клінічне враження (CGI). Зазвичай клінічні випробування є подвійними сліпими, коли одна група пацієнтів отримує неактивне плацебо, а інша група - активне втручання.

30 Перед введенням заявлених комбінацій пацієнти можуть мати підготовчий період від одного до чотирнадцяти днів, при цьому протягом цього підготовчого періоду вводять тільки троспію хлорид. В одному варіанті втілення троспію хлорид вводять під час одного або декількох періодів дозування перед введенням ксаномеліну для накопичення троспію хлориду в організмі або для того, щоб рівень троспію хлориду досягав або наближався до рівнів рівноважної експозиції. Це накопичення або більш високі рівні експозиції троспію хлориду підсилюють блокаду мускаринових рецепторів за межами головного мозку і зменшують небажані явища при введенні ксаномеліну. В іншому варіанті втілення троспію хлорид вводять за один або декілька днів до прийому ксаномеліну.

40 В одному варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид вводять пацієнтові 6 разів протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид вводять пацієнтові 5 разів протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид вводять пацієнтові 4 рази протягом 24-годинного періоду. В одному варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид вводять пацієнтові 3 рази протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид вводять пацієнту два рази протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення ксаномелін і троспію хлорид вводять пацієнтові один раз протягом 24-годинного періоду.

50 В одному варіанті втілення склад троспію хлориду з пролонгованим вивільненням використовується в комбінації з ксаномеліном. В іншому варіанті втілення троспію хлорид з пролонгованим вивільненням вводять пацієнту від одного до п'яти разів протягом 24-годинного періоду. В одному з варіантів втілення троспію хлорид з пролонгованим вивільненням вводять від одного до трьох разів протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення від п'яти до 400 міліграмів троспію хлориду з пролонгованим вивільненням використовують протягом 24-годинного періоду. В одному з варіантів втілення від 20 до 200 мг троспію хлориду з пролонгованим вивільненням використовують протягом 24-годинного періоду.

55 В одному варіанті втілення пацієнтові вводять 225 мг ксаномеліну і 40 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 100 мг ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 125 мг ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 125 мг ксаномеліну і 30 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 125 мг

ксаномеліну і 40 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 200 мг ксаномеліну і 40 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 200 мг ксаномеліну і 80 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 250 мг ксаномеліну і 60 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 250 мг ксаномеліну і 80 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 300 мг ксаномеліну і 40 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду. В іншому варіанті втілення пацієнтові вводять 300 мг ксаномеліну і 80 мг троспію хлориду протягом 24-годинного періоду.

Лікування можна починати з менших доз. Після цього дозу можна збільшувати невеликими приростами до тих пір, поки не буде досягнутий баланс між терапевтичним ефектом і побічними ефектами. Поки суб'єкт лікується, за його здоров'ям можна стежити, вимірюючи один або декілька відповідних індексів в заздалегідь визначені моменти часу протягом періоду лікування. Лікування, включаючи композицію, кількості, час введення і склад, може бути скориговано за допомогою такого моніторингу. Пацієнта можна періодично повторно обстежувати, щоб визначити покращення шляхом вимірювання тих же параметрів. На підставі цих переоцінок можуть бути зроблені коригування введеної розкритої композиції і, можливо, часу введення.

Приклади

Наведені нижче приклади представлені для ілюстрації і не призначені для обмеження обсягу розкриття.

Приклад 1 - Гранули негайного вивільнення

Були приготовлені гранули тартрату ксаномеліну (Таблиця 1) і троспію хлориду (Таблиця 2).

Таблиця 1

Гранула тартрату ксаномеліну (66 %) без тальку

Інгредієнт	% мас/мас, (на суху речовину)	г/партія
Тартрат ксаномеліну	66	99
Мікрокристалічна целюлоза	34	51
Очищена вода*	(30)	(45)
Усього:	100	150

\* Видаляється при сушінні.

Таблиця 2

Гранула троспію хлориду (17,7 %) без тальку

Інгредієнт	% мас/мас, (на суху речовину)	г/партія
Троспію хлорид	17,7	17,7
Мікрокристалічна целюлоза	35	35
Моногідрат лактози	47,3	47,3
Очищена вода*	(45)	(45)
Усього:	100	100

\* Видаляється при сушінні.

Порошок просівали з використанням Quadro Comil модель 197, обладнаного ситом з круглими отворами 457 мкм, 0,2-дюймовим роздільником при 1625 об/хв, і перемішували протягом 2 хв в мішалці/грануляторі з малими зсувними зусиллями Hobart (модель N-50) при фіксованій швидкості 60 об/хв. Стадія сухого змішування є необов'язковою, оскільки однорідність суміші обумовлена подальшою вологою грануляцією. Гранули просівали вручну через сито 40 меш (425 мкм).

Змочування проводили в Hobart. Воду додавали за допомогою перистальтичного насоса Cole-Parmer. Швидкість додавання води (кількість води/час дозування) була змінною процесу.

Вологу масу екструдували через одношнековий екструдер з ситом зі штампованими отворами (куполоподібна конфігурація), використовуючи LCI Multi Granulator MG-55 при 30 об/хв (швидкість обертання валу). Вологу масу екструдували відразу після змочування. Час витримки, швидкість обертання валу і швидкість екструзії (завантаження) були змінними процесу.

5 Екструдати поміщали в марумерайзер LCI Marumerizer (сферонізатор) QJ-230T, обладнаний фрикційною пластиною 2,0 мм. Екструдати сферонізували при різній швидкості пластини протягом не більше 4 хвилин. Швидкість і час сферонізації були змінними процесу.

10 Гранули сушили з використанням псевдозрідженого шару Aeromatic™ Strea-1 при температурі на вході 60 °С до досягнення вмісту води не більше 3 %. Оскільки гранули плавилися через декілька хвилин при 60 °С, то гранули сушили при 30 °С.

15 Вміст води оцінювали гравіметрично за втратою маси при висушуванні (LOD) з використанням галогенного аналізатора вологості Mettler Toledo типу HR83. Гранули нагрівали при 105 °С до тих пір, поки швидкість втрати маси не впала до менше або не стала дорівнювати 0,0 % протягом 60 секунд.

Таблиця 3

Параметри процесу екструзії/сферонізації

Параметр	Тартрат	Троспію
	ксаномеліну (66 % мас/мас.)	хлорид (17,7 % мас/мас.)
<b>Грануляція вологої маси</b>		
Порошок (г)	150	100
Вода (г)	45	45
% (мас./мас.) на суху речовину	30	45
Час дозування (хв)	3	3
Загальний час концентрування (хв)	3,5	3,5
Швидкість подачі рідини (г/хв)	15	17
<b>Екструзія</b>		
Час витримування (хв)	0	0
Розмір отвору голівки (мм)	0,8	0,8
Швидкість обертання валу (об/хв)	30	30
Завантаження (Ар)	2,3	2,2-2,4
<b>Сферонізація</b>		
Швидкість пластини (об/хв)	900/1500	900
Час сферонізації (хв)	1/1	2
<b>Висушування</b>		
Температура на вході (°С)	60	60
Температура на виході (°С)	NMT53	NMT53
Час висушування (хв)	75	30
LOD (%)	3,5	2,5

Приклад 2 - Масштабне одержаний складів гранул з негайним вивільненням

Гранули з Прикладу 1 отримували масштабно з тальком і без нього (Таблиці 4-7). Параметри процесу екструзії/сферонізації наведені в Таблиці 8.

20

Таблиця 4

Гранули тартрату ксаномеліну (66 %) без тальку

Інгредієнт	% мас./мас. (на суху речовину)	г/партія
Тартрат ксаномеліну	66	660
Мікрокристалічна целюлоза	34	340
Очищена вода*	(24)	(240)
Усього:	100	1000

\* Видаляється при сушінні.

Таблиця 5

Гранули тартрату ксаномеліну (66 %) з тальком

Інгредієнт	Призначення	% мас./мас. (на суху речовину)	г/партія
Тартрат ксаномеліну	Активна речовина	66,0	3465,0
Мікрокристалічна целюлоза (USP, Ph. Eur.)	В'язуча речовина, розпушувач	33,5	1758,75
Очищена вода* (USP)	Гранулююча рідина	(30,0)	(1575,0)
Тальк (USP, Ph. Eur.)	Глідант	0,5	26,25
	Усього	100,0	5250,0

Скорочення: Ph. Eur = Європейська фармакопея, USP = Фармакопея Сполучених Штатів Америки

\* - Випаровується під час процесу, тому не включається в загальну масу

Таблиця 6

Гранули троспію хлориду (17,7 %) без тальку

Інгредієнт	% мас/мас, (на суху речовину)	г/партія
Троспію хлорид	17,7	88,7
Мікрокристалічна целюлоза	35	175,0
Моногідрат лактози	47,3	236,3
Очищена вода*	(59)	(295)
Усього:	100	500

\* Видаляється при сушінні.

Таблиця 7

Гранули троспію хлориду (17,7 %) з тальком

Інгредієнт	Призначений	% мас/мас, (на суху речовину)	г/партія
Троспію хлорид (USP)	Активна речовина	17,7	593,6
Мікрокристалічна целюлоза (USP, Ph. Eur.)	В'язуча речовина, розпушувач	46,8	1567,15
Моногідрат лактози (NF)	Наповнювач	35,0	1172,5
Очищена вода* (USP)	Гранулююча рідина	(47,0)	(1574,5)
Тальк (USP, Ph. Eur.)	Глідант	0,5	16,75
	Усього	100	3350,0

Скорочення: NF = Національний формуляр, Ph. Eur = Європейська фармакопея, USP = Фармакопея Сполучених Штатів Америки

\* - Випаровується під час процесу

Таблиця 8

Параметри процесу екструзії/сферонізації

Параметр	Тартрат ксаномеліну	Троспію хлорид
	(66 % мас/мас.)	(17,7 % мас/мас.)
Грануляція пологої маси		
Порошок (г)	1000	500
Вода (г)	240	295
% (мас/мас.) на суху речовину	24	59
Час дозування (хв)	3	4
Загальний час концентрування (хв)	3,5	4,5
Швидкість подачі рідини (г/хв)	80	82
Екструзія		
Час витримання (хв)	0	0
Розмір отвору голівки (мм)	0,8	0,8
Швидкість обертання валу (об/хв)	30	30
Завантаження (Ар)	2,2-2,3	2,4-2,5
Сферонізація		
Швидкість пластини (об/хв)	900	900
Час сферонізації (хв)	0,5	1
Висушування		
Температура на вході (°C)	60	60
Температура на виході (°C)	NMT 50	NMT49
Час висушування (хв)	50	40
LOD (%)	2,3	2,4

Приклад 3 - Тестування стабільності і розчинення капсул

- 5 Капсули отримували шляхом зважування гранул і заповнення капсул ГПМЦ вручну. Гранули інкапсулювали вручну з використанням машини для наповнення капсул Асофіл™, при цьому гранулами, попередньо змішаними з тальком (0,5 %), заповнювали капсулу індивідуально/одну за одну, як показано в Таблиці 9.

Таблиця 9

Капсули зі складом ксаноіmelін/троспію хлорид. Інгредієнти вказані в міліграмах на капсулу

Інгредієнт	Призначення	25 мг/ 10 мг	50 мг/ 10 мг	50 мг/ 20 мг	75 мг/ 10 мг	75 мг/ 20 мг
Лікарські гранули ксаномеліну	Активний інгредієнт	58,1	116,1	116,1	174,2	174,2
Тартрат ксаномеліну [загальна маса (вільна основа)]	Діюча речовина	38,3 (25,0)	76,6 (50,0)	76,6 (50,0)	115,0 (75,0)	115,0 (75,0)
Мікрокристалічна целюлоза (USP, Ph.Eur.)	В'язуча речовина, розпушувач	19,5	38,9	38,9	58,4	58,4
Тальк (USP, Ph. Eur.)	Глідант	0,3	0,6	0,6	0,9	0,9

Капсули зі складом ксаноімелін/троспію хлорид. Інгредієнти вказані в міліграмах на капсулу

Інгредієнт	Призначення	25 мг/ 10 мг	50 мг/ 10 мг	50 мг/ 20 мг	75 мг/ 10 мг	75 мг/ 20 мг
Лікарські гранули троспію	Активний інгредієнт	56,5	56,5	113,0	56,5	113,0
Троспію хлорид (USP)	Діюча речовина	10	10	20	10	20
Мікрокристалічна целюлоза (USP, Ph. Eur.)	В'язуча речовина, розпушувач	26,4	26,4	52,9	26,4	52,9
Моногідрат лактози, NF	Наповнювач	19,8	19,8	39,6	19,8	39,6
Тальк (USP, Ph. Eur.)	Глідант	0,3	0,3	0,6	0,3	0,6
Оболонка капсули ГПМЦ	Капсула	95,6	95,6	95,6	95,6	95,6
Гідроксипропілметил-целюлоза (USP, Ph. Eur.)	Структура	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7
Оксид титану (USP, Ph. Eur.)	Барвник	1-9	1,9	1,9	1,9	1,9
Усього		210,2	268,2	324,7	326,3	382,8

Після висушування гранули просівали шляхом струшування протягом 5 хв через сита 16 меш (1,18 мм) і 40 меш (0,425 мм). Гранули розміром між ситами від 1,18 мм до 0,425 мм залишали для подальшого аналізу.

5 Характеристики морфології і поверхні гранул досліджували за допомогою скануючої електронної мікроскопії (SEM) з використанням мікроскопа JSM-6010LV InTouchScope™ (JEOL Ltd, Токіо, Японія) з детектором обернено-розсіяних електронів (BES). Зразки поміщали на металеві штири за допомогою двосторонньої вуглецевої струмопровідної стрічки. Зображення отримували при прискорювальній напрузі 20 кВ в умовах низького вакууму (60 Па) і 30-кратному збільшенні.

10 Насипну щільність до і після ущільнення визначали в двох повторях, використовуючи метод USP <616>, використовуючи прилад для визначення насипної щільності (JV 1000, Sorley Scientific). Насипну щільність до ущільнення вимірювали за об'ємом відомої маси порошкового зразка в градуйованому циліндрі. Насипну щільність після ущільнення вимірювали шляхом механічного постукування по вимірювальному циліндру до тих пір, поки об'єм не перестав змінюватися.

15 Характеристики текучості порошку оцінювали з використанням коефіцієнта пресованості Карра та індексу Хауснера, обидва були отримані з використанням вимірних значень насипної щільності до і після ущільнення. Коефіцієнт пресованості Карра (CI) розраховували з використанням даних насипної щільності до і після ущільнення при внесенні їх в рівняння: Коефіцієнт пресованості = (Насипна щільність після ущільнення - Насипна щільність до ущільнення)/Насипна щільність після ущільнення x 100 %. Індекс Хауснера (H) розраховувався як відношення насипної щільності після ущільнення до насипної щільності до ущільнення. Капсули аналізували на зовнішній вигляд, кількісний аналіз, супутні домішки, вміст води і розчинення. На Фіг. 1 наведено графік стабільності і протокол для капсул ксаномеліну/троспію.

20 Гранули додатково сортували за розміром від 0,6 мм до 0,85 мм. Деякі гранули демонстрували схожі морфологічні властивості. Модифікації деяких інших гранул зменшили щільність гранул і призвели до шорсткості поверхні і втрати сферичності. Зображення скануючого електронного мікроскопа (SEM) гранул з вмістом 66 % тартрату ксаномеліну (Фіг. 2) і гранул з вмістом 17,7 % троспію хлориду (Фіг. 3) при 30-кратному збільшенні показали, що розмір гранул складає від 0,6 мм до 0,85 мм. Ці гранули використовували в капсулах ксаномеліну/троспію. Розподіл часток за розмірами (PSD) визначали механічним просіюванням. Як показано в Таблиці 10, більшість гранул для обох АФІ мали розмір від 0,425 до 1,18 мм.

Таблиця 10

Розподіл часток за розмірами при механічному  
просіюванні гранул

Номер сита (діаметр отвору)	% решти	
	66 % Тартрат ксаномеліну	17,7 % Троспію хлорид
16 меш (1,18 мм)	8,1	0,4
40 меш (0,425 мм)	90,6	97,3
Приймач	1,3	2,3
Усього:	100	100

У Таблиці 11 наведені щільності і характеристики текучості гранул, зібраних між ситами від 0,425 мм до 1,18 мм. IR гранули тартрату ксаномеліну і троспію хлориду показали різні характеристики щільності і текучості, що може бути критичним при змішуванні систем гранул.

Таблиця 11

Характеристики щільності і текучості гранул розміром 0,425-1,18 мм

Ідентифікація зразка	Насипна щільність до ущільнення (г/см <sup>3</sup> )	Насипна щільність після ущільнення (г/см <sup>3</sup> )	Коефіцієнт Карра (%)	Індекс Хауснера
Гранули тартрату ксаномеліну (66 %) - Приклад 1	0,59/0,58	0,63/0,62	7/7	1,08/1,08
Гранули тартрату ксаномеліну (66 %) - Масштабне одержання	0,54/0,54	0,58/0,57	6/6	1,07/1,07
Гранули троспію хлориду (17,7 %) - Приклад 1	0,81/0,80	0,83/0,83	2/3	1,02/1,04
Гранули троспію хлориду (17,7 %) - Масштабне одержання	0,78/0,79	0,81/0,82	3/3	1,03/1,03

Аналіз в Таблиці 12 показує позитивні результати для кількісного аналізу та супутніх домішок, а також вмісту вологи в капсулах, що містять 50 мг ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду. Дані в Таблиці 13 показують, що ці характеристики були збережені під час досліджень стабільності при зберіганні. Аналогічні дані представлені для капсул, що містять 50 мг ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду, в Таблиці 14. Дані про розчинення для цих двох лікарських форм представлені в Таблиці 15 та Таблиці 16. Інші таблиці, в яких наведені дані про стабільність композицій ксаномеліну/троспію хлориду, наведені на Фіг. 6-41.

Таблиця 12

Аналітичні дані

Композиція	Гранули троспію хлориду/ тартрату ксаномеліну в капсулах	Гранули троспію хлориду/тартрату ксаномеліну в капсулах
Дозування	20 мг солі троспію хлориду 50 мг вільної основи ксаномеліну	10 мг солі троспію хлориду 50 мг вільної основи ксаномеліну
Опис	Білі непрозорі капсули	Білі непрозорі капсули
Кількісний аналіз (% РХ)	Троспію хлорид 98,9 % (n=2: 99,2, 98,5)	Троспію хлорид 97,1 % (n=2: 97,1, 97,1)
	Вільна основа ксаномеліну 99,4 % (n=2: 100,1, 98,8)	Вільна основа ксаномеліну 100,6 % (n=2: 100,3, 101,0)

Аналітичні дані

Супутні домішки (% РХ)	Без домішок $\geq 0,1$ %РХ	Без домішок $\geq 0,1$ % РХ
Вміст вологи (КФ) (% мас./мас.)	2,4 %	2,2 %

Таблиця 13

Стабільність KarXT 50/20

Опис	T = 0	Білі непрозорі капсули
	T = 1 міс, 40 °C/75 % ВВ	Без змін від початкового
	T = 2 міс, 40 °C/75 % ВВ	Без змін від початкового
	T = 3 міс, 25 °C/60 % ВВ	Без змін від початкового
	T = 3 міс, 40 °C/75 % ВВ	Без змін від початкового
	T = 6 міс, 40 °C/75 % ВВ	Без змін від початкового
Кількісний аналіз (% РХ)	T = 0	Троспію хлорид: 98,9 (99,2, 98,5) Вільна основа ксаномеліну: 99,4 (100,1, 98,8)
	T = 1 міс, 40 °C/75 % ВВ	Троспію хлорид: 100,4(97,8, 103,1) Вільна основа ксаномеліну: 101,7 (101,6, 101,8)
	T = 2 міс, 40 °C/75 % ВВ	Троспію хлорид: 98,2 (98,7, 97,7) Вільна основа ксаномеліну: 99,3 (100,3, 98,3)
	T = 3 міс, 25 °C/60 % ВВ	Троспію хлорид: 99,1 (99,7, 98,4) Вільна основа ксаномеліну: 102,0 (103,7, 100,3)
	T = 3 міс, 40 °C/75 % ВВ	Троспію хлорид: 98,4 (98,5, 98,3) Вільна основа ксаномеліну: 99,9 (99,8, 100,0)
	T = 6 міс, 40 °C/75 % ВВ	Троспію хлорид: 96,0 (95,6, 96,4) Вільна основа ксаномеліну: 97,8 (97,6, 98,1)
Супутні домішки (% РХ)	T = 0	Без домішок $\geq 0,1$ %РХ
	T = 1 міс, 40 °C/75 % ВВ	Без домішок $\geq 0,1$ %РХ
	T = 2 міс, 40 °C/75 % ВВ	0,14 %
	T = 3 міс, 25 °C/60 % ВВ	Без домішок $\geq 0,1$ % РХ
	T = 3 міс, 40 °C/75 % ВВ	0,14 %
	T = 6 міс, 40 °C/75 % ВВ	0,2 %
Вміст вологи (КФ) (% мас./мас.) USP<921> Метод Іа	T = 0	2,4 %
	T = 1 міс, 40 °C/75 % ВВ	3,0 %
	T = 2 міс, 40 °C/75 % ВВ	3,3 %
	T = 3 міс, 25 °C/60 % ВВ	2,7 %
	T = 3 міс, 40 °C/75 % ВВ	2,6 %
	T = 6 міс, 40 °C/75 % ВВ	3,4 %

Розчинення KarXT 50/20

Розчинення 900 мл 0,1 N NCl Лопатева мішалка при 50 об/хв, розгін при 200 об/хв через 45 хв (n=3)	T=0	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну	
		Час (хв)	% PX	Діапазон	% PX	Діапазон
		10	77	90,88,52	76	93,87,47
		20	99	101,99,97	98	98,97,98
		30	100	101,99,99	98	99,97,99
		45	100	101,100,99	98	98,97,99
	60 (розгін)	100	101,99,99	98	98,97,99	
	T = 1 міс, 40 °C/ 75 % BB	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну	
		Час (хв)	% PX	Діапазон	% PX	Діапазон
		10	81	78,78,85	81	77, 86, 80
		20	100	102,95,102	97	99, 98, 93
		30	101	102,97,103	97	99, 99, 94
		45	101	102,97,103	97	99, 99, 93
	60 (розгін)	101	102,97,103	97	99, 99, 93	
	T = 2 міс, 40 °C/ 75 % BB	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну	
		Час (хв)	% PX	Діапазон	%PX	Діапазон
		10	68	83,74,48	76	92, 82,55
		20	95	98,93,94	98	101,98,96
		30	97	99, 95, 96	100	103,99,98
		45	97	99, 95, 96	100	103,99,98
	T = 3 міс, 25 °C/ 60 % BB	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну	
		Час (хв)	% PX	Діапазон	%PX	Діапазон
		10	78	84, 80, 69	87	94, 93, 75
		20	96	99,96,91	101	104, 103,97
30		97	99, 97, 95	102	104, 104,99	
45		97	99, 97, 96	103	104, 104, 101	
T = 3 міс, 40 °C/ 75 % BB	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну		
	Час (хв)	% PX	Діапазон	%PX	Діапазон	
	10	84	90, 84, 78	90	95, 89, 87	
	20	97	98,98,96	99	99, 98, 99	
	30	97	97, 98, 96	99	99,99, 100	
	45	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100	
T = 6 міс, 40 °C/ 75 % BB	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну		
	Час (хв)	% PX	Діапазон	% PX	Діапазон	
	10	72	85,53,78	79	92, 58, 86	
	20	96	98, 92, 98	98	99,94, 100	
	30	98	99, 95, 99	99	99,97, 101	
	45	99	100,96,99	100	100,98, 101	

Кількісний аналіз і супутні домішки для КагХТ 50/10

Опис	T = 0	Білі непрозорі капсули
	T = 1 міс, 40 °C/75 % ВВ	Без змін від початкового
	T = 2 міс, 40°C/75 % ВВ	Без змін від початкового
	T = 3 міс, 25 °C/60 % ВВ	Без змін від початкового
	T = 3 міс, 40 °C/75 % ВВ	Без змін від початкового
Кількісний аналіз (% РХ)	T = 0	Троспію хлорид: 97,1 (97,1, 97,1) Вільна основа ксаномеліну: 100,6 (100,3, 101,0)
	T = 1 міс, 40 °C/75 % ВВ	Троспію хлорид: 98,5 (98,2, 98,9) Вільна основа ксаномеліну: 102,7 (104,4, 101,1)
	T = 2 міс, 40 °C/75 % ВВ	Троспію хлорид: 96,7 (95,7, 97,6) Вільна основа ксаномеліну: 98,8 (99,3, 98,3)
	T = 3 міс, 25 °C/60 % ВВ	Троспію хлорид: 98,5 (96,5, 100,5) Вільна основа ксаномеліну: 99,2 (98,2, 100,1)
	T = 3 міс, 40 °C/75 % ВВ	Троспію хлорид: 98,1 (97,6, 98,6) Вільна основа ксаномеліну: 99,4 (99,0, 99,8)
Супутні домішки (% РХ)	T = 0	Без домішок ≥ 0,1 % РХ
	T = 1 міс, 40 °C/75 % ВВ	Без домішок ≥ 0,1 % РХ
	T = 2 міс, 40 °C/75 % ВВ	0,14 %
	T = 3 міс, 25 °C/60 % ВВ	Без домішок ≥ 0,1 % РХ
	T = 3 міс, 40 °C/75 % ВВ	0,14 %
Вміст води (КФ) (% мас./мас.) USP<921> Метод Іа	T = 0	2,2 %(n = 2:2,4, 2,1)
	T = 1 міс, 40 °C/75 % ВВ	2,1 %(n = 2:2,4, 1,9)
	T = 2 міс, 40 °C/75 % ВВ	2,2 %(n = 3:1,8, 2,4, 2,4)
	T = 3 міс, 25 °C/60 % ВВ	2,1 %(n = 3: 1,9,2,4,2,1)
	T = 3 міс, 40 °C/75 % ВВ	2,5 %(n = 3:2,3, 2,6,2,4)

Таблиця 16

Розчинення КагХТ 50/10

Дозування		50	10 мг Троспію хлориду 50 мг Вільної основи ксаномеліну			
Розчинення 900 мл 0,1 N NCl Лопатева мішалка при 50 об/хв. розгін при 200 об/хв через 45 хв (n=3)	T = 0	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну	
		Час (хв)	% РХ	Діапазон	% РХ	Діапазон
		10	84	85, 86, 82	89	88, 90, 88
		20	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		30	96	97, 97, 94	97	96, 97, 98
		45	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		60 (розгін)	96	97, 97, 94	97	96, 96, 98
	T = 1 міс, 40 °C/ 75 % ВВ	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну	
		Час (хв)	% РХ	Діапазон	% РХ	Діапазон
		10	88	83,91,89	88	87, 92, 85
		20	101	100,101,101	95	96, 97, 94
		30	101	101,101,101	96	97, 97, 94
		45	101	102,101,101	96	97, 97, 94
		60 (розгін)	101	102,101,102	96	97, 97, 94

## Розчинення KarXT 50/10

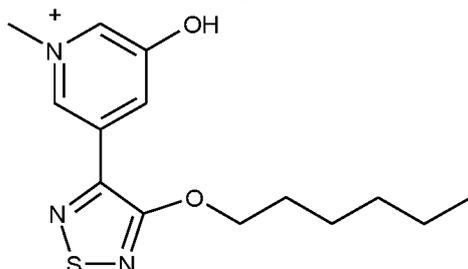
Дозування		50	10 мг Троспію хлориду 50 мг Вільної основи ксаномеліну			
Розчинення 900 мл 0,1 N NCl Лопатева мішалка при 50 об/хв. розгін при 200 об/хв через 45 хв (n=3)	T = 2 міс, 40 °C/ 75 % BB	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну	
		Час (хв)	% РХ	Діапазон	% РХ	Діапазон
		10	88	89,91,83	93	94,91,93
		20	98	97, 102, 96	99	99,98,101
		30	99	98, 103,97	99	99, 98, 101
	45	99	97, 103,96	99	99,98,101	
	T = 3 міс, 25 °C/ 60 % BB	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну	
		Час (хв)	% РХ	Діапазон	% РХ	Діапазон
		10	88	79,91,94	93	86, 94, 99
		20	99	95,99, 102	98	95,97, 102
		30	99	95,99, 102	98	95,96, 102
	45	99	95,99, 102	98	95, 96, 102	
	T = 3 міс, 40 °C/ 75 % BB	Активна речовина	Троспію хлорид		Вільна основа ксаномеліну	
		Час (хв)	% РХ	Діапазон	% РХ	Діапазон
		10	90	89,90,91	92	90, 95, 90
20		98	99, 95, 99	95	95, 97, 94	
30		98	99, 95, 99	95	95, 97, 94	
45	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94		

Наступні випробування показали, що KarXT 50/10, 50/20 і 75/20 в капсулах з твердою оболонкою були стабільні протягом, принаймні, 12 місяців при 25 °C/60 % BB. На підставі наявних даних пропонується термін зберігання 15 місяців при 25 °C/60 % BB.

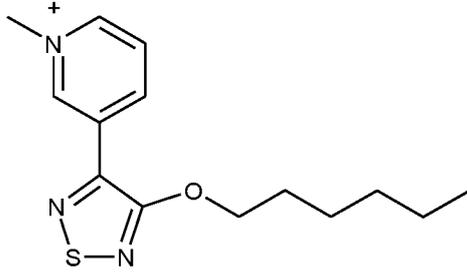
Результати розчинення показують, що дві сполуки вивільняються швидко, що може підвищити їх біодоступність, і що вони також вивільняються з порівняними швидкостями, незважаючи на істотні відмінності в композиціях між двома складами гранул. І ксаномелін, і троспію хлорид мають низьку біодоступність, і швидке вивільнення може збільшити біодоступність за рахунок пригнічуючих процесів насичення, які обмежують всмоктування в загальний кровотік.

Невідома домішка ксаномеліну з відносним часом утримування близько 1,09 спостерігалася під час досліджень стабільності комбінованих лікарських продуктів. Домішка вперше спостерігалася під час тестування в тримісячний момент часу для лікарського препарату, що містить 50 мг ксаномеліну/10 мг троспію хлориду і в початковий момент часу для трьох інших комбінованих продуктів, при цьому для двох з них домішка виникла одночасно. Пік домішки збільшувався як з часом, так і з підвищенням температури зберігання. Домішка не спостерігалася до даних досліджень.

Попередні дослідження показують, що домішка RRT 1,09 являє собою 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тіадизаол-3-іл]-5-ідроіл-1-метилпіридин-1-ій ( $C_{14}H_{20}N_3O_2S^+$ , MW = 294,1271 Да):



Домішка RRT 1,09 являє собою гідроксильовану версію Сполуки V ( $C_{14}H_{20} N_3O_2S^+$ , MW=278,1322 Да), яка є передостаннім проміжним продуктом в синтезі ксаномеліну з негативним мутагенним потенціалом:



5

Для зменшення присутності домішок температуру зберігання лікарського препарату знизили. Пляшки продували аргоном для мінімізації вмісту кисню у вільному просторі під час упаковки. У деяких варіантах втілення композиція у вигляді гранул ксаномеліну була складена з антиоксидантом, таким як 0,5 мас. % аскорбінової кислоти або 0,05 мас. % ВНТ.

Приклад 4 - Дослідження KAR-001 Фази I комбінації ксаномеліну і троспію хлориду

Подвійне сліпе рандомізоване пілотне дослідження Фази I з введенням багаторазових доз проводилося з введенням тільки ксаномеліну в порівнянні з введенням ксаномеліну разом з троспію хлоридом нормальним здоровим добровольцям. Основними цілями цього дослідження були (1) оцінка безпеки і переносимості введення протягом 7 днів 225 мг ксаномеліну кожен день з 40 мг троспію хлориду кожен день в порівнянні з введенням тільки 225 мг ксаномеліну кожен день протягом 7 днів; і (2) визначення того, чи значно знижує додавання 40 мг троспію кожен день (20 мг 2 р/день) до 225 мг ксаномеліну кожен день (75 мг 2 р/день) протягом 7 днів периферичні холінергічні побічні ефекти (нудота, діарея, блювання, потовиділення, підвищене слиновиділення) в порівнянні з тільки 225 мг ксаномеліну кожен день. У Таблиці 17 перераховані параметри цього дослідження.

10

15

20

Таблиця 17

Параметри дослідження KAR-001

Кількість учасників:	N = 70 учасників
Досліджувана популяція:	Нормальні здорові добровольці; вік 18-60
Тривалість дослідження:	Лікування: дев'ять днів; дводенний підготовчий період або плацебо, або троспію 40 мг/день з подальшими 7 днями активного лікування Спостереження: 14 днів після виписки з клініки
Тестовий продукт, доза і спосіб введення:	Ксаномелін, капсули 75 мг, 3 р/день, для загальної добової дози 225 мг Троспію хлорид, таблетка 20 мг, з подвійною оболонкою, для загальної добової дози 40 мг, 2 р/день. Відповідне плацебо.
	Дослідження являло собою дослідження в стаціонарних умовах, проведене на нормальних здорових добровольцях. Між -21 і -7 днями дослідження нормальні здорові добровольці відвідували клініку для отримання і підписання інформованої згоди та проходження процедури скринінгу.
План дослідження	Пацієнти приходили в клініку в день 0 дослідження для базової оцінки безпеки і включення в дослідження. Вранці в день дослідження 1 учасники почали введення досліджуваного препарату. Учасники, рандомізовані в групу тільки ксаномеліну, отримували плацебо протягом перших двох днів і почали лікування ксаномеліном 3 р/день в день 3. Учасники, рандомізовані в групу ксаномелін + троспій, отримували троспію хлорид 2 р/день протягом перших двох днів, а потім ксаномелін 3 р/день плюс троспій 2 р/день, починаючи з дня 3. Для збереження сліпоті дослідження вводили відповідне плацебо. Пацієнти залишалися в клініці під наглядом під час всього курсу лікування (9 днів).
Основні критерії	Вік 18-60

Параметри дослідження KAR-001

включення:	Жінки-учасники повинні були знаходитися в постменопаузі (щонайменше, за 2 роки до введення дози) або погодитися використовувати прийнятну форму контролю над народжуваністю від скринінгу до 14 днів після завершення дослідження. Якщо жінка приймала протизаплідні таблетки, то вона повинна була приймати стабільну дозу протягом $\geq 12$ місяців.
	Гарний загальний стан здоров'я
	Здатність давати інформовану згоду і розуміти усні інструкції.
	Готовність провести 10 днів у стаціонарі.
Основні критерії виключення:	Наявність в анамнезі або наявність клінічно значущих серцево-судинних, легеневих, печінкових, ниркових, гематологічних, шлунково-кишкових, ендокринних, імунологічних, дерматологічних, неврологічних, онкологічних або психічних захворювань або будь-якого іншого стану, яке, на думку дослідника, може становити небезпеку для учасника дослідження або достовірності результатів дослідження. (Можуть бути включені пацієнти з будь-якою історією вилікуваного раку, який був >5 років тому.)
	Індекс маси тіла <18 або > 40 кг/м <sup>2</sup>
	Наявність в анамнезі або високий ризик затримки сечі, застою в шлунку або вузькокутової глаукоми.
	Наявність в анамнезі алкогольної або наркотичної залежності протягом останніх 24 місяців або залежності в даний час, яка визначається токсикологічним аналізом сечі.
	Клінічно значущі відхилення, виявлені при медичному огляді, медичному анамнезі, ЕКГ або результатах клініко-лабораторних досліджень при скринінгу.
	Брав участь в іншому клінічному випробуванні протягом 90 днів до першої дози досліджуваних ліків.
	Необхідно приймати будь-які ліки, що відпускаються за рецептом, крім досліджуваного продукту або спеціально зазначених вище.
	Не допускається використання жодних вітамінів, трав, добавок або ліків, що відпускаються без рецепта, протягом одного тижня з моменту реєстрації і під час випробування. Зокрема, учасникам не дозволялося приймати Venadryl® протягом одного тижня до і під час дослідження. Використання будь-яких тютюнових виробів протягом останніх 30 днів.
	Попередній позитивний тест на ВІЛ 1 та/або 2, або на гепатит А, В або С, або позитивний тест, отриманий при скринінгу.
Вибрані кінцеві результати:	Ознаки і симптоми, що з'являються при лікуванні (частота небажаних явищ).
	Холінергічні ознаки і симптоми, що з'являються при лікуванні (слиновиділення, пітливість, нудота, блювота, діарея) (частота виникнення холінергічних небажаних явищ). Ці небажані явища часто спостерігалися в минулих дослідженнях ксаномеліну і були факторами припинення прийому препарату.

Сімдесят учасників дослідження були рандомізовані. і з них 68 учасникам дослідження було проведено, принаймні, одне обстеження на день 3, який був першим днем введення ксаномеліну. У Таблиці 18 перераховані демографічні дані учасників дослідження.

5

Демографічні дані учасників дослідження KAR-001

Характеристика	Тільки ксаномелін (N=33)	Ксаномелін + Троспій (N=35)
Вік (років; середнє [CO])	34,8 [8,8]	40,9 [12,3]
Стать (Ч/Ж; [%])	21/12	27/8

Демографічні дані учасників дослідження KAR-001

Характеристика	Тільки ксаномелін (N=33)	Ксаномелін + Троспій (N=35)
	64 %/36 %	77 %/23 %
Раса (Біла)	9/24	13/21
Не-біла; [%]	27 %/70 %	37 %/60 %
Вага (кг; середнє [СО])	88 [17]	88 [16]
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ; середнє [СО])	29,1 [5,0]	28,8 [5,0]

5 Найбільш частими небажаними явищами ксаномеліну є так звані холінергічні небажані явища, такі як нудота, блювання, діарея, підвищене потовиділення і підвищене слиновиділення. У цьому дослідженні одночасне введення троспію хлориду з ксаномеліном привело до статистично значимого ( $p = 0,016$ ) зниження на 43 % частоти холінергічних небажаних явищ в порівнянні з ксаномеліном, що вводиться спільно з плацебо. У групі дослідження ксаномелін + плацебо 63 % учасників повідомили, принаймні, про одне холіпергічне небажане явище, в порівнянні з тільки 34 % учасників, які повідомили про таку подію в групі дослідження ксаномелін + троспію хлорид.

10 Крім того, в дослідженні кожен вид індивідуальних холінергічних небажаних явищ також мав знижену частоту зустрічальності у учасників, яким вводили ксаномелін + троспію хлорид, в порівнянні з частотою випадків у учасників, яким вводили ксаномелін + плацебо. Зниження частоти потовиділення було статистично значущим саме по собі, 20,0 % в групі ксаномелін + троспію хлорид, в порівнянні з 48,5 % в групі ксаномелін + плацебо, що склало зниження на 15 59 % ( $p = 0,013$ ).

20 Загальна частота холінергічних небажаних явищ в групі дослідження ксаномелін + троспію хлорид була дуже схожа на частоту випадків 32 %, зареєстровану протягом дводенного підготовчого періоду для учасників, які отримували плацебо + плацебо. Хоча ці два результати спостережень не виявлялися в різні періоди дослідження, той факт, що частота холінергічних небажаних явищ була порівнянна з такою для плацебо, передбачає, що зниження на 43 % небажаних явищ через троспію хлорид могло бути близьким до максимального зниження, можливого в цьому дослідженні.

25 У Таблиці 19 показано, що частота і кількість холінергічних небажаних явищ в популяції дослідження, що піддається оцінці, були наступними, з усіма значеннями  $p$ , заснованими на критерії згоди Пірсона, за винятком зазначених знаком \*, які були засновані на точному критерії Фішера.

Таблиця 19

Холінергічні небажані явища

Категорія	Ксаномелін + плацебо (n = 34) (n [%] [кількість явищ])	Ксаномелін + Троспій (n = 35) (n [%] [кількість явищ])	Значення $p$ для різниці	% Зниження
Будь-яке	21 (63,6 %) 64	12 (34,3 %) 33	0,0155	46 %
Небажані явища, що виникли в ході лікування (НЯВЛ)				
Нудота	8 (24,2 %) 11	6 (17,1 %) 8	0,4693	29 %
Блювання	5 (15,2 %) 5	2 (5,7 %) 2	0,2522*	62 %
Діарея	7 (21,2 %) 8	2 (5,7 %) 4	0,0794*	73 %
Потовиділення	16 (48,5 %) 24	7 (20,0 %) 8	0,0131	59 %
Слюновиділення	12 (36,4 %) 16	9 (25,7 %) 11	0,342	39 %

30 Крім оцінки того, чи збільшує додавання троспію хлориду переносимість ксаномеліну, дослідження також надало дані про загальну безпеку і переносимість ксаномеліну + троспію хлорид. Таблиця 20 показує, що в цілому комбінація добре переносилася без важких небажаних явищ і серйозних небажаних явищ, а більшість небажаних явищ були помірними.

## Переносимість

	Ксаномелін + плацебо (N = 33)	Ксаномелін + Троспій (N = 35)
Категорія (n (%) кількість подій)		
Учасники з будь-яким НЯВЛ	27 (81,8) 108	23 (65,7) 73
Максимальний ступінь тяжкості НЯВЛ		
Слабкий	22 (66,7) н/д	20 (57,1) н/д
Помірний	5 (15,2) н/д	3 (8,6) н/д
Важкий	0 (0,0)	0 (0,0)
Будь-яке клінічно значиме НЯВЛ	5 (15,2) 5	3 (8,6) 6
Будь-яке НЯВЛ, пов'язане з досліджуваним препаратом	23 (69,7) 92	18 (51,4) 57
Максимальний ступінь тяжкості НЯВЛ, пов'язаного з досліджуваним препаратом		
Слабкий	19(57/6) н/д	15 (42,9) н/д
Помірний	4(12,1) н/д	3 (8,6) н/д
Важкий	0 (0,0) п/д	0 (0,0) н/д
Будь-яке серйозне небажане явище (СНЯ)	0 (0,0)	0 (0,0)
Небажане явище, що веде до припинення прийому (D/C)	2 (6,1) 2	1 (2,9) 1
Небажане явище, пов'язане з досліджуваним препаратом, що приводить до D/C	1 (3,0) 1	0 (0,0)

Профіль переносимості, виявлений в цьому дослідженні, дозволив продовжити подальші дослідження комбінації ксаномеліну і троспію хлориду.

5 Приклад 5 - Дослідження KAR-003 Фази 1 КарХТ, комбінованого препарату ксаномелін + троспій

10 Це дослідження було рандомізованим дослідженням Фази I з адаптивним планом в стаціонарних умовах з введенням багаторазових доз для оцінки безпеки і переносимості КарХТ у нормальних здорових добровольців у віці від 18 до 60 років. Учасники підписали інформовану згоду і пройшли скринінгове обстеження в дні з -21 по -1. Після успішного завершення всього скринінгового обстеження учасники поверталися в дослідницьку клініку в день 0 для базової оцінки безпеки і включення в дослідження і були рандомізовані 3:1 в кожній когорті в одну з двох груп лікування: КарХТ або плацебо. Учасники були включені в 1 з 4 когорт (когорта 1, 2, 3 або 4).

15 Досліджуваний лікарський засіб вводили 2 р/день в дні з 1 по 7. У всіх когортах використовували комбіновану лікарську форму ксаномеліну і троспію. Всі когорти почали з 2-денного введення КарХТ 50/20 2 р/день (для учасників, відібраних випадковим шляхом для активного лікування); після 2-денного підготовчого періоду допущений до рандомізаційних кодів фармацевт видав досліджуваний лікарський засіб кожному учаснику відповідно до рандомізаційного призначення учасника протягом 5 днів з певним дозуванням для когорти, в цілому 7 днів лікування. Відповідне плацебо застосовувалося протягом усього дослідження для збереження сліпоті. Сигнальна група була введена в дослідження для Когорти 2-4 і контролювалася на предмет безпеки і переносимості Групою оцінки даних з безпеки (DSEG), так що приблизно 30 % запропонованої когорти були піддані лікуванню і оцінені на безпеку до того, як решті когорти була введена доза. Учасники і співробітники дослідницької клініки не були допущені до рандомізаційних кодів. Комітет з вибору дози (DSC) був допущений до рандомізаційних кодів, щоб приймати рішення про дозування для наступних груп лікування.

20 Серійні зразки крові для оцінки фармакокінетики (ФК) ксаномеліну і троспію брали в день 1, 3 і 7. Через стандартні інтервали брали зразки крові для моніторингу залишкових концентрацій ксаномеліну і троспію та результатів клініко-лабораторних досліджень. У день 1 два рази збирали об'єм слини. Об'єм слини досліджували перед дозою в день 1, а потім щодня (вдень) в дні з 1 по 7 приблизно в один і той же час дня, щоб уникнути добових коливань. Інші оцінки включали вимірювання розміру зіниці і оцінку стулу за Бристольською шкалою. Учасники залишалися в досліджуваній клініці протягом всього періоду лікування (7 днів). Після оцінки

безпеки в день 8 учасників виписували з дослідницької клініки і просили повернутися приблизно через 14 днів після введення досліджуваного лікарського засобу для остаточної оцінки безпеки.

Під час дослідження, після 2-денного підготовчого періоду суб'єктам вводили такі дози KarXT 50/20 2 р/день (для суб'єктів, рандомізованих для активного лікування) в кожній когорті:

5 - У Когорті 1 суб'єкти приймали в дні з 3 по 7 KarXT 100/20 2 р/день (загальна добова доза (ЗДД) 200 мг ксаномеліну плюс 40 мг троспію) або плацебо.

10 - У Когорті 2 сигнальна група (група 2a) припинила прийом після прийому ранкової дози в день 4. Дозування для суб'єктів в Когорті 2 становило KarXT 150/20 2 р/день (ЗДД 300 мг ксаномеліну плюс 40 мг троспію) або плацебо. Прийом препарату в Когорті 2 був припинений (рішення DSEG засноване на спостережуваних проблемах переносимості). Дослідження тривало при прийомі препарату сигнальною групою Когорти 3 (Група 3a), оскільки DSC визначила, що подальший прийом Когортою 2 KarXT 150/20 2 р/день навряд чи буде достатньо добре переносимим, щоб гарантувати подальшу розробку цієї комбінації доз для клінічної популяції.

15 - У Когорті 3 сигнальна група (група 3a) завершила в дні з 3 по 7 прийом KarXT 150/40 2 р/день (ЗДД 300 мг ксаномеліну плюс 80 мг троспію) або плацебо. Друга група в Когорті 3 (група 3b) припинила прийом після ранкової дози в день 5.

20 - У Когорті 4 сигнальна група (Група 4a), друга група (Група 4b) і група, що залишилася, (Група 4c) завершили в дні з 3 по 7 прийом KarXT 125/40 2 р/день (ЗДД 250 мг ксаномеліну плюс 80 мг троспію) або плацебо.

25 Було заплановано 96 учасників, 248 учасників були відібрані, 69 учасників були рандомізовані, 51 учасник завершив дослідження, а 18 учасників припинили дослідження. Популяція включала здорових чоловіків і жінок у віці від 18 до 60 років при скринінгу з індексом маси тіла від 18 до 40 кг/м<sup>2</sup>. Учасники були виключені з дослідження, якщо у них в анамнезі був синдром подразненого кишківника або серйозні запори, що вимагали лікування протягом 6 місяців до скринінгу. Учасники також виключалися з дослідження, якщо у них було в анамнезі або було присутнє якесь захворювання або стан, включаючи психічні або неврологічні захворювання, які, на думку дослідника, могли поставити під загрозу безпеку суб'єкта або достовірність дослідження. У Таблиці 21 підсумовані демографічні та вихідні характеристики по групах лікування. Демографічні та вихідні характеристики були узгоджені між вибіркою для оцінки безпеки і популяцією для оцінки ФК.

Таблиця 21

Зведення демографічних і вихідних характеристик по групах лікування - вибірка для оцінки безпеки

Категорія характеристики/ статистика	Когорта 1 KarXT 100/20 2 р/день	Когорта 2 KarXT 150/20 2 р/ день [1]	Когорта 3 KarXT 150/40 2 р/день [2]	Когорта 4 KarXT 125/40 2 р/день	Плацебо	Усього
n	18	5	12	18	16	69
Середньо квадратичне відхилення (SD)	42,0 (12,9)	39,0 (8,80)	38,2 (9,4)	39,8 (9,56)	37,9 (10,61)	39,6 (10,51)
Стать - n (%)						
Чоловіча	11 (61,1)	3 (60,0)	5 (41,7)	9 (50,0)	13(81,3)	41 (59,4)
Жіноча	7 (38,9)	2 (40,0)	7 (58,3)	9 (50,0)	3 (18,8)	28 (40,6)
Раса - n (%)						
Біла	8 (44,4)	1 (20,0)	7 (58,3)	6(33,3)	4 (25,0)	26 (37,7)
Чорна або афроамериканець	9 (50,0)	4 (80,0)	5 (41,7)	12 (66,7)	12 (75,0)	42 (60,9)
Азіатська	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Американський індіанець або корінний житель Аляски	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Корінний житель Гаваїв або інших	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

тихоокеанських островів						
Інша	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Етнічна приналежність – n (%)						
Іспанець або латиноамериканець	2 (11,1)	1 (20,0)	2 (16,7)	2 (11,1)	1 (6,3)	8 (11,6)
Не іспанець або латиноамериканець	16 (88,9)	4 (80,0)	10 (83,3)	16 (88,9)	15 (93,8)	61 (88,4)
Вихідна вага (кг)						
Середньоквадратичне відхилення (SD)	81,8 (15,0)	81,0 (12,1)	81,3 (13,6)	73,5 (8,9)	77,6 (10,3)	78,5 (12,2)
Вихідний зріст (см)						
Середньоквадратичне відхилення (SD)	172,5 (9,5)	168,8 (5,8)	170,7 (10,1)	166,1 (6,8)	172,1 (8,8)	170,1 (8,8)
Вихідний індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )						
Середньоквадратичне відхилення (SD)	27,4 (3,8)	28,4 (3,8)	27,8 (3,7)	26,7 (3,2)	26,3 (3,7)	27,1 (3,6)

1. Сигнальна група Когорти 2 (5 суб'єктів, рандомізованих для KarXT 150/20 2 р/день і 1 суб'єкт, рандомізований для плацебо) припинила прийом після прийому ранкової дози в день 4.
2. Під час дослідження Група 3b Когорти 3 (8 суб'єктів, рандомізованих для KarXT 150/40 2 р/день і 1 суб'єкт, рандомізований для плацебо) припинила прийом після прийому ранкової дози в день 5.

Серійні зразки крові для оцінки ФК ксаномеліну і троспію були зібрані у всіх суб'єктів в кожній когорті в дні 1, 3 і 7 перед прийомом ранкової дози і через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 і 12 годин після прийому ранкової дози. Параметри ФК, перераховані нижче, були розраховані на основі індивідуальних профілів копцентрації-час ксаномеліну і троспію за допомогою стандартних некомпартментних методів. Нормалізовані за дозою параметри розраховували для  $C_{max}$  і площі під кривою концентрація-час (AUC). Під час дослідження були зібрані додаткові зразки крові для моніторингу залишкових концентрацій ксаномеліну і троспію в дні 2, 4, 5 і 6 перед прийомом ранкової дози і перед випискою в день 8.

Оцінка безпеки включала небажані явища, про які спонтанно повідомлялось, ЕКГ, лабораторні дослідження, показники життєво важливих функцій, оцінку об'єму слини, оцінку стулу за Бристольською шкалою, розміру зіниці і фізикальні огляди. Описові статистичні дані (п, середнє значення, середньоквадратичне відхилення, середнє значення, мінімум і максимум) підсумовували безперервні дані по групі лікування. Були згенеровані геометричне середнє значення (ГС), геометричний процентний коефіцієнт варіації (CV%), квартилі або діаграми розмаху. Підрахунок і частота занесені в таблиці категоріальних вимірів, хоча офіційна статистика не проводилася.

Групи лікування були підсумовані наступним чином, якщо не вказано інше: KarXT 50/20 2 р/день (тільки для небажаних явищ і зведених даних ФК в день 1), KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 125/40 2 р/день, KarXT 150/20 2 р/день, KarXT 150/40 2 р/день і плацебо (порожні капсули Vcaps® Plus і Capsugel®; всі групи плацебо з когорт разом узяті). Оцінка безпеки була заснована на спонтанних повідомленнях про небажані явища, ЕКГ, лабораторних дослідженнях і показниках життєво важливих функцій. Також були проведені дослідні аналізи об'ємів слини, оцінка стулу за Бристольською шкалою і розміру зіниці.

Ксаномелін добре всмоктується в системний кровотік після перорального прийому препарату KAR-003 у всіх дозуваннях. Пікові концентрації ксаномеліну спостерігалися в середньому через 2 години у всіх групах лікування і в дні дослідження.

Середнє значення  $t_{1/2}$  для ксаномеліну були однаковими між групами лікування і в різні дні дослідження, що вказує на те, що  $t_{1/2}$  не залежав від дози. Середнє значення  $t_{1/2}$  становило від 3,4 до 5,8 годин.

Геометричні середні (ГС) експозиції ксаномеліну не збільшувалися пропорційно дозі в день 3 з 100 до 150 мг, коли ксаномелін вводили з 20 мг троспію, або від 125 до 150 мг, коли вводили з 40 мг троспію. Після введення KarXT 150/40 спостерігалася менша експозиція ксаномеліну в порівнянні з KarXT 125/40. ГС експозиції ксаномеліну в день 3 ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-остан}$  і  $AUC_{0-12год}$ ) були аналогічними, коли доза ксаномеліну 150 мг вводилася з 20 і 40 мг троспію. У день 7 ГС

експозиції ксаномеліну трохи більше збільшувалися пропорційно дозі з 125 до 150 мг, коли ксаномелін вводили з 40 мг троспію.

Мінімальне накопичення ксаномеліну або відсутність накопичення ксаномеліну в плазмі спостерігалось в дні з 3 по 7 після введення KarXT 100/20 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день; проте спостерігалось накопичення після введення KarXT 150/40 2 р/день у 3 з 4 учасників, які завершили дослідження. Середні коефіцієнти накопичення для групи KarXT 150/40 2 р/день становили 366,2 % для RAUC і 445,4 % для  $RC_{max}$ .

Приклад 6 - Фармакокінетика ксаномеліну KAR-003 в порівнянні з KAR-001

Порівняння ГС експозицій ксаномеліну між KAR-001 (75 мг ксаномеліну 3 р/день  $\pm$  20 мг троспію 2 р/день) і групою KarXT 100/20 2 р/день з KAR-003 показало, що значення  $C_{max}$  і значення  $AUC_{0-6год}$  (KAR-003) або  $AUC_{0-7гау}$  (KAR-001) були більше в KAR-003 (дні 3 і 7), ніж відповідні експозиції з KAR-001 (дні 3 і 9). Середнє значення  $T_{max}$  спостерігалось через 2 години в обох дослідженнях і в обидва дні (дні 3 і 9 для KAR-001 і дні 3 і 7 для KAR-003). Ці дані показують, що склад KarXT збільшував експозиції ксаномеліну.

Троспій всмоктується в системний кровотік після перорального прийому препарату KarXT у всіх дозуваннях. Пікові концентрації троспію спостерігалися в середньому через 1,0 год. у всіх групах лікування і в дні дослідження.

Середнє значення  $t_{1/2}$  для троспію були однаковими між групами лікування в день 3, зі значеннями в діапазоні від 4,1 до 4,8 години. На день 7 середнє значення  $t_{1/2}$  були аналогічними для лікування KarXT 100/20 2 р/день (4,9 години) і KarXT 125/40 2 р/день (4,5 години), але були трохи довше для групи KarXT 150/40 2 р/день (7,1 години).

ГС експозиції троспію збільшувалися трохи менше, ніж пропорційно дозі, в день 3 з 20 до 40 мг при введенні 150 мг ксаномеліну. В день 3 ГС експозиції троспію ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-остан}$  і  $AUC_{0-12год}$ ) були більше, коли доза троспію 20 мг 2 р/день вводилася з 100 мг ксаномеліну 2 р/день в порівнянні з 150 мг ксаномеліну 2 р/день. В день 3 ГС експозиції троспію були подібними, коли доза троспію 40 мг 2 р/день вводилася разом з 125 мг ксаномеліну 2 р/день і 150 мг ксаномеліну 2 р/день.

Троспій не накопичувався в плазмі у дні з 3 по 7 після введення KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 125/40 2 р/день і KarXT 150/40 2 р/день. Троспій накопичувався в плазмі в дні з 1 по 7 для групи KarXT 100/20 2 р/день. Середні коефіцієнти накопичення День 7/День 1 становили 348,7 % (RAUC) і 379,9 % ( $RC_{max}$ ).

Порівняння ГС експозицій троспію між KAR-001 і групою KarXT 100/20 2 р/день з KAR-003 показало, що значення  $C_{max}$  і  $AUC_{0-12год}$  з KAR-003 були більше, ніж відповідні експозиції з KAR-001 в обидва дні (дні 3 і 9 для KAR-001 і дні 3 і 7 для KAR-003). Середнє значення  $T_{max}$  для троспію спостерігалось через 1,0 год. в обох дослідженнях в обидва дні. Ці дані показують, що склад KarXT збільшував експозиції троспію.

Всі когорти KAR-003 почали з 2-денного підготовчого періоду KarXT 50/20 2 р/день для учасників, відібраних випадковим шляхом для KarXT. На Фіг. 42 наведені середні ( $\pm$  SD) ФК концентрації ксаномеліну, а в Таблиці 22 підсумовані параметри ФК ксаномеліну в день 1 при лікуванні KarXT 50/20 2 р/день всіх когорт для популяції для оцінки ФК. Жоден зразок, зібраний до введення першої дози ксаномеліну в день 1, не показав вимірюваних концентрацій ксаномеліну. Концентрації ксаномеліну були кількісно визначуваними (>50 пг/мл) в усі моменти часу після введення ранкової дози дня 1 протягом 12 годин.

Таблиця 22

Параметри ФК ксаномеліну в день 1 для KarXT 50/20 2 р/день (всі когорти)

Характеристика	n	Статистичне значення
$C_{max}$ (пг/мл)	53	1972,3 (131,8)
$T_{max}$ (год)	53	2,0 (1,0,8,0)
$t_{1/2}$ (год)	48	3,4 (2,0, 4,6)
$AUC_{0-остан}$ (год*пг/мл)	53	10775,5 (102,2)
$AUC_{0-12год}$ (год*пг/мл)	52	10810,3 (103,5)
$AUC_{0-інф}$ (год*пг/мл)	48	12836,1 (97,7)

45

На Фіг. 43 наведені середні ( $\pm$  SD) ФК концентрації ксаномеліну при лікуванні в день 3 для популяції для оцінки ФК, а в Таблиці 23 підсумовані ці параметри. Концентрації ксаномеліну

були кількісно визначуваними в зразках, зібраних перед введенням ранкової дози досліджуваного препарату в день 3 і в усі моменти часу після введення ранкової дози в день 3 протягом 12 годин для всіх когорт, за винятком одного учасника, у якого концентрація ксаномеліну в плазмі була <50,0 пг/мл через 12 годин після введення дози. Варіабельність між учасниками перебувала в діапазоні від 23,7 % до 58,2 % (CV%) для  $T_{max}$ , від 79,8 % до 136,3 % (геометричне CV%) для  $C_{max}$ , від 21,6 % до 26,3 % (CV%) для  $t_{1/2}$  і від 77,1 % до 96,1 % (геометричне CV%) для  $AUC_{0-12год}$  в чотирьох групах лікування. Середнє значення  $T_{max}$  для ксаномеліну в день 3 склало 2 години для груп KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 125/40 2 р/день, KarXT 150/20 2 р/день і KarXT 150/40 2 р/день. Окремі значення  $T_{max}$  знаходилися в діапазоні від 1,0 до 6,0 годин в чотирьох групах лікування,  $t_{1/2}$  був оцінений у 51 з 53 учасників, на відміну від попереднього дослідження KAR-001, в якому фаза виведення не була добре охарактеризована. Середнє значення  $t_{1/2}$  в день 3 для ксаномеліну було чисельно схожим у всіх чотирьох групах лікування. Середнє значення  $t_{1/2}$  становило від 3,4 до 4,3 години. Окремі значення  $t_{1/2}$  знаходилися в діапазоні від 2,4 до 8,6 годин в чотирьох групах лікування.

Таблиця 23

Параметри ФК ксаномеліну при лікуванні в день 3

Статистичне значення	Когорта 1 KarXT 100/20 2 р/день		Когорта 2 KarXT 150/20 р/день		Когорта 3 KarXT 150/40 р/день		Когорта 4 KarXT 125/40 р/день	
	п	Статистичне значення [2]	п	Статистичне значення [2]	п	Статистичне значення [2]	п	Статистичне значення [2]
$C_{max}$ (пг/мл)	18	7368,4 (106,2)	5	7270,0 (79,8)	12	7866,7 (136,3)	18	8098,8 (99,1)
$T_{max}$ (год)	18	2,0(1,0, 3,0)	5	2,0 (2,0, 4,0)	12	2,0 (2,0, 6,0)	18	2,0(1,0, 6,0)
$T_{1/2}$ (год)	17	3,9 (3,0, 5,8)	5	3,4 (2,4, 4,3)	12	3,6 (2,6, 6,1)	17	4,3(3,1, 8,6)
$AUC_{0-остан}$ (год* пг/мл)	18	42003,4 (86,9)	5	48031,1 (92,0)	12	39092,3 (96,1)	18	43450,2 (74,4)
$AUC_{0-12год}$ (год* пг/мл)	17	40912,1 (88,8)	5	48132,2 (92,0)	12	39403,3 (96,1)	17	43164,7 (77,1)
Нормалізована за дозою $C_{max}$ (пг/мл/мг)	18	73,7 (106,2)	5	48,5 (79,8)	12	52,4 (136,3)	18	64,8 (99,1)
Нормалізована за дозою $AUC_{0-остан}$ (год*пг/мл/мг)	18	420,0 (86,9)	5	320,2 (92,0)	12	260,6 (96,1)	18	347,6 (74,4)
Нормалізована за дозою $AUC_{0-12год}$ (год*пг/мл/мг)	17	409,1 (88,8)	5	320,9 (92,0)	12	262,7 (96,1)	17	345,3 (77,1)

Геометричне CV% =  $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$ , в якій SD було SD логарифмічно перетворених даних.

1. Сигнальна група Когорти 2 (5 учасників, рандомізованих для KarXT 150/20 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований для плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 4.
2. Під час дослідження Група 3b Когорти 3 (8 учасників, рандомізованих для KarXT 150/40 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований в групу плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 5.

При введенні KarXT 2 р/день, коли доза ксаномеліну збільшувалася з 100 мг (Когорта 1) до 150 мг (Когорта 2) без зміни дозування троспію (20 мг), в день 3 нормалізовані за дозою ГС експозиції (нормалізовані за дозою ГС  $C_{max}$  і нормалізовані за дозою ГС  $AUC_{0-остан}$  і  $AUC_{0-12год}$ ) ксаномеліну знизилися. Аналогічним чином, коли доза ксаномеліну збільшувалася з 125 мг (Когорта 4) до 150 мг (Когорта 3) без зміни дози троспію (40 мг), в день 3 нормалізовані за дозою ГС експозиції ксаномеліну дещо зменшувалися (тобто експозиції ксаномеліну були нижче після лікування KarXT 150/40 2 р/день в порівнянні з лікуванням KarXT 125/40 2 р/день). Порівняння експозицій ксаномеліну після введення 150 мг ксаномеліну 2 р/день з 20 або 40 мг троспію 2 р/день показало, що в день 3 ГС  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-остан}$  і  $AUC_{0-12год}$  для ксаномеліну були аналогічними.

На Фіг. 44 представлені середні ( $\pm$  SD) ФК концентрації ксаномеліну при лікуванні в день 7 для популяції для оцінки ФК, а в Таблиці 24 підсумовані ці параметри. Концентрації ксаномеліну були кількісно визначуваними в зразках, зібраних перед введенням ранкової дози досліджуваного препарату в день 7 і в усі моменти часу після введення ранкової дози в день 7 протягом 12 годин для груп KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 125/40 2 р/день і KarXT 150/40 2 р/день. Варіабельність між учасниками перебувала в діапазоні від 38,3 % до 47,9 % (CV%) для  $T_{max}$ , від 81,4 % до 106,8 % (геометричне CV%) для  $C_{max}$ , від 15,4 % до 42,1 % (CV%) для  $t_{1/2}$  і від 45,2 % до 71,2 % (геометричне CV%) для  $AUC_{0-12год}$  в групах KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 150/40 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день. Середнє значення  $T_{max}$  для ксаномеліну в день 7 склало 2,0 години для груп KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 125/40 2 р/день і KarXT 150/40 2 р/день. Окремі значення  $T_{max}$  знаходилися в діапазоні від 0,0 до 6,0 годин в групах KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 150/40 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день. Середнє значення  $a$  для ксаномеліну в день 7 було чисельно схожим для груп KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 125/40 2 р/день і KarXT 150/40 2 р/день. Середнє значення  $t_{1/2}$  для ксаномеліну становило від 4,6 до 5,8 години. Окремі значення  $t_{1/2}$  знаходилися в діапазоні від 3,6 до 14,0 годин в групах KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 150/40 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день.

Таблиця 24

Параметри ФК ксаномеліну при лікуванні в день 7

Статистичне значення	Когорта 1 KarXT 100/20 р/день		Когорта 2 KarXT 150/20 р/день		Когорта 3 KarXT 150/40 р/день		Когорта 4 KarXT 125/40 р/день	
	n	Статистичне значення [1]						
$C_{max}$ (пг/мл)	16	8373,6 (94,3)	н/д	н/д	4	18191,3 (81,4)	18	8112,7 (106,8)
$T_{max}$ (год)	16	2,0 (0,0, 3,0)	н/д	н/д	4	2,0 (1,0,3,0)	18	2,0 (1,0 6,0)
$t_{1/2}$ (год)	15	5,4 (3,6, 9,9)	н/д	н/д	4	4,6 (3,9, 5,6)	17	5,7 (4,0, 14,0)
$AUC_{0-остан}$ (год.*пг/мл)	16	53810,8 (89,8)	н/д	н/д	4	86347,8 (45,3)	18	52727,0 (76,7)
$AUC_{0-12год}$ (год.*пг/мл)	15	48138,3 (71,2)	н/д	н/д	4	86540,9 (45,2)	17	59945,1 (45,9)
Нормалізована за дозою $C_{max}$ (мг/мл/мг)	16	83,7 (94,3)	н/д	н/д	4	121,3 (81,4)	18	64,9 (106,8)
Нормалізована за дозою $AUC_{0-остан}$ (год*пг/мл/мг)	16	538,1 (89,8)	н/д	н/д	4	575,7 (45,3)	18	421,8 (76,7)
Нормалізована за дозою $AUC_{0-12год}$ (год*пг/мл/мг)	15	481,4 (71,2)	н/д	н/д	4	576,9 (45,2)	17	479,6 (45,9)

Геометричне CV% -  $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$ , в якій SD було SD логарифмічно перетворених даних.

1. Сигнальна група Когорти 2 (5 учасників, рандомізованих для KarXT 150/20 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований для плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 4.

2. Під час дослідження Група 3b Когорти 3 (8 учасників, рандомізованих для KarXT 150/40 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований в групу плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 5.

При введенні KarXT 2 р/день, коли доза ксаномеліну збільшувалася з 125 мг (Когорта 4) до 150 мг (Когорта 3) без зміни дозування тропію (40 мг), в день 7 нормалізовані за дозою ГС експозиції (нормалізовані за дозою ГС  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-остан}$  і  $AUC_{0-12год}$ ) ксаномеліну збільшилися.

У Таблиці 25 наведені ФК коефіцієнти накопичення ксаномеліну (день 7/день 3) при лікуванні популяції для оцінки ФК. Грунтуючись на середніх коефіцієнтах накопичення ксаномеліну після лікування KarXT 100/20 2 р/день (Когорта 1) і KarXT 125/40 2 р/день (Когорта 4), мінімальне накопичення ксаномеліну або відсутність накопичення ксаномеліну в плазмі спостерігалось в дні з 3 по 7. Середні коефіцієнти накопичення для групи KarXT 100/20 2 р/день становили 133,4 % для RAUC і 130,5 % для  $RC_{max}$ , а для групи KarXT 125/40 2 р/день становили

143,9 % для RAUC і 151,0 % для  $RC_{max}$ . Тільки один учасник групи KarXT 100/20 2 р/день показав більш низьку експозицію в день 7 в порівнянні з днем 3. Навпаки, ксаномелін помірно накопичувався у трьох з чотирьох учасників в групі KarXT 150/40 2 р/день, які завершили дослідження. Інший учасник групи KarXT 150/40 2 р/день продемонстрував аналогічні експозиції в дні 3 і 7. Середні коефіцієнти накопичення для групи KarXT 150/40 2 р/день становили 366,2 % (RAUC) і 445,4 % ( $RC_{max}$ ).

Таблиця 25

ФК коефіцієнти накопичений ксаномеліну (День 7/День 3) при лікуванні

Статистичне значення	Когорта 1 KarXT 100/20 2 р/день		Когорта 2 KarXT 150/20 2 р/день [1]		Когорта 3 KarXT 150/40 2 р/день [2]		Когорта 4 KarXT 125/40 2 р/день	
	п	Статистичне значення (SD)	п	Статистичне значення (SD)	п	Статистичне значення (SD)	п	Статистичне значення (SD)
RAUC (%)	14	133,4 (45,1)	н/д	н/д (н/д)	4	366,2 (321,3)	16	143,9 (80,9)
$RC_{max}$ (%)	16	130,5 (55,1)	н/д	н/д (н/д)	4	445,4 (537,0)	18	151,0 (122,7)

$RAUC=100 \cdot \text{День 7 } AUC_{0-12\text{год}} / \text{День 3 } AUC_{0-12\text{год}}$ ,  $RC_{max}=100 \cdot \text{День 7 } C_{max} / \text{День 3 } C_{max}$ .

1. Сигнальна група Когорти 2 (5 учасників, рандомізованих для KarXT 150/20 2 р/день. і 1 учасник, рандомізований для плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 4.

2. Під час дослідження Група 3b Когорти 3 (8 учасників, рандомізованих для KarXT 150/40 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований в групу плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 5.

На Фіг. 45 порівнюють середні ( $\pm$  SD) профілі ФК концентрація-час ксаномеліну при лікуванні і огляді (день) для популяції для оцінки ФК. На Фіг. 46 наведені середні ( $\pm$  SD) ФК залишкові концентрації ксаномеліну при лікуванні популяції для оцінки ФК. Досягнення сталого стану не оцінювалося.

Порівняння ГС експозицій ксаномеліну між KAR-001 (75 мг ксаномеліну 3 р/день  $\pm$  20 мг троспію 2 р/день) (Таблиця 23) і групою KarXT 100/20 2 р/день з KAR-003 (Таблиця 21) показало, що значення  $C_{max}$  і значення  $AUC_{0-6\text{год}}$  (KAR-003) або значення  $AUC_{0-тау}$  ( $AUC$  від 0 до 6 годин) (KAR-001) в день 3 для групи KarXT 100/20 2 р/день (KAR-003) були приблизно в 2,3-2,6 рази вищими, ніж відповідні експозиції з KAR-001 в день 3.

Порівняння ГС експозиції ксаномеліну в день 7 для групи KarXT 100/20 2 р/день з KAR-003 (Таблиця 22) з експозиціями ксаномеліну, при застосуванні його окремо, і груп ксаномелін + троспій з KAR-001 (Таблиця 23) в день 9 показало, що значення в день 7 для групи KarXT 100/20 2 р/день (KAR-003) були приблизно в 1,4-1,8 рази вищими, ніж відповідні експозиції з KAR-001 в день 9. Середннє значення і  $max$  становило 2,0 години в день 3 і день 7 для KAR-003 (Таблиця 22) і день 3 і день 9 для KAR-001 (Таблиця 23). Ці дані показують, що склад KAR-003 забезпечував достатні експозиції та ФК властивості.

У Таблиці 26 підсумована підмножина ФК параметрів ксаномеліну KAR-003 для групи KarXT 100/20 2 р/день в день 3 і день 7 для популяції для оцінки ФК. У Таблиці 27 представлено підсумки підмножини ФК параметрів ксаномеліну KAR-001 при лікуванні KAR-001 в день 3 і день 9 для популяції для оцінки ФК.

Таблиця 26

Підмножина ФК параметрів ксаномеліну KarXT 100/20 2 р/день в дні 3 і 7

ФК параметр	Когорта 1 - KarXT 100/20		Когорта 1 - KarXT 100/20	
	2 р/день		2 р/день	
	День 3		День 7	
Статистичне значення	n	Статистичне значення [1]	n	Статистичне значення [1]
C <sub>max</sub> (пг/мл)	18	7368,4 (106,2)	16	8373,6 (94,3)
T <sub>max</sub> (год)	18	2,0 (1,0 3,0)	16	2,0 (0,0, 3,0)
AUC <sub>0-6год</sub> (год*пг/мл)	18	28564,2 (88,2)	16	35129,1 (85,2)

Таблиця 27

Підмножина ФК параметрів ксаномеліну для KAR-001 в дні 3 і 9

ФК параметр KAR-001	Тільки ксаномелін [1] День 3 День 9				Ксаномелін + Троспій [2] День 3 День 9			
	п	Статистичне значення [3]	п	Статистичне значення [3]	п	Статистичне значення [3]	п	Статистичне значення [3]
C <sub>max</sub> (пг/мл)	3	2951,1 (107,7)	3	4572,6 (123,5)	3	3043,0 (84,5)	3	4698,5 (99,5)
T <sub>max</sub> (год)	3	2,0 (2,0, 5,9)	3	2,0 (0,0, 5,9)	3	2,0(1,0,5,9)	3	2,0(1,0,4,0)
AUC <sub>0-тау</sub> (год*пг/мл)	1	12585,1 (132,4)	2	24808,6 (85,4)	1	11638,8 (71,3)	2	20347,9 (107,3)

Геометричне CV%=100\*(exp(SD<sup>2</sup>)-1)<sup>0,5</sup>, в якій SD було SD логарифмічно перетворених даних. У KAR-001 дозування ксаномеліну починалося в день 3. Отже, день 3 є першим днем дозування ксаномеліну, а день 9 є сьомим днем дозування ксаномеліну.

- У KAR-001 група, що одержувала тільки ксаномелін, отримувала 2 капсули плацебо 2 р/день під час 2-денного вступного періоду, потім ксаномелін 75 мг 2 р/день (ЗДД 225 мг) і плацебо в дні з 3 по 9.
- У KAR-001 група ксаномелін плюс троспій отримувала 20 мг троспію 2 р/день (ЗДД 40 мг) і плацебо 2 р/день; і 2 капсули плацебо 1 р/день під час 2-денного підготовчого періоду; потім ксаномелін 75 мг 3 р/день і троспій 20 мг 2 р/день (ЗДД 40 мг) і плацебо 1 р/день в дні з 3 по 9.
- Статистичні значення для параметрів представлені у вигляді середнього геометричного (геометричне CV%), за винятком T<sub>max</sub>, яке представлено у вигляді серединного значення з мінімальним і максимальним значеннями.

5 На Фіг. 47 представлені середні (± SD) ФК концентрації троспію в день 1 для лікування KarXT 50/20 2 р/день (всі когорти) для популяції для оцінки ФК, а в Таблиці 28 підсумовані ці параметри. Жоден із зразків, зібраних до введення першої дози троспію в день 1, не показав вимірюваних концентрацій троспію. Концентрації троспію були кількісно визначуваними (> 20 пг/мл) в усі моменти часу після введення ранкової дози в день 1 протягом 12 годин.

Параметри ФК троспію и день 1 для KarXT 50/20 2 р/день (всі когорти)

Статистичне значення	n	Статистичне значення [1]
C <sub>max</sub> (пг/мл)	53	1824,7 (98,7)
T <sub>max</sub> (год)	53	1,0 (1,0,10,0)
T <sub>1/2</sub> (год)	26	4,5 (3,2,5,1)
AUC <sub>0-остан</sub> (год*пг/мл)	53	10286,5 (86,3)
AUC <sub>0-12год</sub> (год*пг/мл)	49	10623,7 (78,5)
AUC <sub>0-інф</sub> (год*пг/мл)	26	16526,6 (70,6)

Геометричне CV%=100\*(exp(SD<sup>2</sup>)-1)<sup>0,5</sup> в якій SD було SD логарифмічно перетворених даних. 1. Статистичні значення для параметрів представлені у вигляді середнього геометричного (геометричне CV%), за винятком t<sub>1/2</sub> і T<sub>max</sub>, які представлені у вигляді серединних значень з мінімальними і максимальними значеннями.

5 На Фіг. 48 представлені середні (± SD) ФК концентрації троспію при лікуванні в день 3 для популяції для оцінки ФК. а в Таблиці 29 підсумовані ці параметри. Концентрації троспію були кількісно визначуваними в зразках, зібраних перед введенням ранкової дози досліджуваного препарату в день 3 і в усі моменти часу після введення ранкової дози в день 3 протягом 12 10 годин для всіх груп лікування (за винятком одного учасника, у якого концентрація троспію в плазмі була <20,0 пг/мл через 12 годин після введення дози. Варіабельність між учасниками перебувала в діапазоні від 0,0 % до 83,0 % (CV%) для T<sub>max</sub>, від 54,8 % до 80,7 % (геометричне CV%) для C<sub>max</sub>, від 9,1 % до 34,0 % (CV%) для t<sub>1/2</sub> і від 59,0 % до 67,6 % (геометричне CV%) для AUC<sub>0-12год</sub> в чотирьох групах лікування.

Таблиця 29

Параметри ФК троспію при лікуванні в день 3

Статистичне значення [3]	Когорта 1 KarXT 100/20 2 р/день		Когорта 2 KarXT 150/20 2 р/день [1]		Когорта 3 KarXT 150/40 2 р/день 12]		Когорта 4 KarXT 125/40 2 р/день	
	n	Статистичне значення	n	Статистичне значення	n	Статистичне значення	n	Статистичне значення
C <sub>max</sub> (пг/мл)	18	5705,6 (80,7)	5	3109,0 (54,8)	12	9838,7 (67,3)	18	8496,4 (74,9)
T <sub>max</sub> (год)	18	1,0 (1,0,3,0)	5	1,0 (1,0, 1,0)	12	1,0 (1,0,2,0)	18	1,0 (1,0,6,0)
t <sub>1/2</sub> (год)	18	4,8 (3,3, 7,6)	5	4,6 (4,3, 5,3)	12	4,1 (3,0, 8,0)	18	4,2 (2,8, 9,0)
AUC <sub>0-остан</sub> (год.*пг/мл)	18	29175,4 (59,0)	5	17560,8 (64,8)	12	43581,1 (64,4)	18	46214,2 (67,5)
AUC <sub>0-12год</sub> (год.*пг/мл)	18	29253,9 (59,0)	5	17612,9 (64,8)	12	44072,6 (64,3)	18	46333,3 (67,6)
Нормалізована за дозою C <sub>max</sub> (пг/мл/мг)	18	285,3 (80,7)	5	155,5(54,8)	12	246,0 (67,3)	18	212,4(74,9)
Нормалізована за дозою AUC <sub>0-посл</sub> (год*пг/мл/мг)	18	1458,8 (59,0)	5	878,0 (64,8)	12	1089,5 (64,4)	18	1155,4 (67,5)
Нормалізована за дозою AUC <sub>0-12ч</sub> (год*пг/мл/мг)	18	1462,7 (59,0)	5	880,6 (64,8)	12	1101,8 (64,3)	18	1158,3 (67,6)

Геометричне  $CV\% = 100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$ , в якій SD було SD логарифмічно перетворених даних.

1. Сигнальна група Когорти 2 (5 учасників, рандомізованих для КарХТ 150/20 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований для плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 4.
2. Під час дослідження Група 3b Когорти 3 (8 учасників, рандомізованих в групу КарХТ 150/40 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований в групу плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 5.
3. Статистичні значення для параметрів представлені у вигляді середнього геометричного (геометричне CV%), за винятком  $t_{1/2}$  і  $T_{max}$ , які представлені у вигляді серединних значень з мінімальними і максимальними значеннями.

5 Серединне значення  $T_{max}$  для троспію в день 3 становило 1,0 годину для груп КарХТ 100/20 2 р/день, КарХТ 125/40 2 р/день, КарХТ 150/20 2 р/день і КарХТ 150/40 2 р/день. Окремі значення  $T_{max}$  знаходилися в діапазоні від 1,0 до 6,0 годин в 4 групах лікування. Серединне значення  $t_{1/2}$  для троспію в день 3 було чисельно схожим для всіх 4 груп лікування; серединне значення  $t_{1/2}$  становило від 4,1 до 4,8 години. Окремі значення  $t_{1/2}$  знаходилися в діапазоні від 2,8 до 9,0 годин в 4 групах лікування.

10 При введенні КарХТ 2 р/день, коли доза троспію збільшувалася з 20 мг (Когорта 2) до 40 мг (Когорта 3) без зміни дози ксаномеліну (150 мг), в день 3 нормалізовані за дозою ГС експозиції троспію збільшувалися. Порівняння експозицій троспію в день 3 після введення 20 мг троспію 2 р/день зі 100 мг (Когорта 1) або 150 мг (Когорта 2) ксаномеліну 2 р/день показало, що ГС  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-остан}$  і  $AUC_{0-12год}$  для троспію були вище, коли дозу троспію 20 мг 2 р/день вводили разом зі 100 мг ксаномеліну 2 р/день в порівнянні з 150 мг ксаномеліну 2 р/день.

15 Аналогічним чином, порівняння експозицій троспію після введення 40 мг троспію 2 р/день з 125 мг (Когорта 4) або 150 мг (Когорта 3) ксаномеліну 2 р/день показало, що ГС  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-остан}$  і  $AUC_{0-12год}$  для троспію загалом були схожими, коли троспій вводили з 125 і 150 мг ксаномеліну 2 р/день в день 3.

20 На Фіг. 49 наведені середні ( $\pm$  SD) ФК концентрації троспію при лікуванні в день 7 для популяції для оцінки ФК, а в Таблиці 30 підсумовані параметри. Концентрації троспію були кількісно визначуваними в зразках, зібраних перед введенням ранкової дози досліджуваного препарату в день 7 і в усі моменти часу після введення ранкової дози в день 7 протягом 12 годин для груп КарХТ 100/20 2 р/день, КарХТ 125/40 2 р/день і КарХТ 150/40 2 р/день. Варіабельність між учасниками перебувала в діапазоні від 0,0 % до 86,3 % (CV%) для  $T_{max}$ , від 51,2 % до 93,8 % (геометричне CV%) для  $C_{max}$ , від 23,0 % до 44,5 % (CV%) для  $t_{1/2}$  і від 59,4 % до 76,7 % (геометричне CV%) для  $AUC_{0-12год}$  в групах КарХТ 100/20 2 р/день, КарХТ 150/40 2 р/день і КарХТ 125/40 2 р/день.

Таблиця 30

Параметри ФК троспію при лікуванні в день 7

Статистичне значення [3]	Когорта 1 КарХТ 100/20 2 р/ день		Когорта 2 КарХТ 150/20 2 р/день MI		Когорта 3 КарХТ 150/40 2 р/день OD		Когорта 4 КарХТ 125/40 2 р/день	
	n	Статистичне значення	n	Статистичне значення	n	Статистичне значення	n	Статистичне значення
$C_{max}$ (пг/мл)	16	7494,9 (88,3)	н/д	н/д (н/д)	4	9588,0 (51,2)	18	7213,8 (93,8)
$T_{max}$ (год)	16	1,0 (0,0, 1,0)	н/д	н/д	4	1,0 (1,0, 1,0)	18	1,0 (0,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (год)	16	4,9 (3,1,7,1)	н/д	н/д	4	7,1 (4,4, 8,2)	18	4,5 (3,7,11,9)
$AUC_{0-остан}$ (год*пг/мл)	16	40377,8 (69,3)	н/д	н/д (н/д)	4	41865,2 (59,4)	18	44998,6 (76,7)
$AUC_{0-12год}$ (год*пг/мл)	16	40488,0 (69,3)	н/д	н/д (н/д)	4	41997,6 (59,4)	18	45137,6 (76,7)
Нормалізована за дозою $C_{max}$ (пг/мл/мг)	16	374,7 (88,3)	н/д	н/д (н/д)	4	239,7 (51,2)	18	180,3 (93,8)

Параметри ФК троспію при лікуванні в день 7

	Когорта 1 KarXT 100/20 2 р/ день		Когорта 2 KarXT 150/20 2 р/день MI		Когорта 3 KarXT 150/40 2 р/день ОД		Когорта 4 KarXT 125/40 2 р/день	
Нормалізована за дозою $AUC_{0-остан}$ (год*пг/мл/мг)	16	2018,9 (69,3)	н/д	н/д (н/д)	4	1046,6 (59,4)	18	1125,0 (76,7)
Нормалізована за дозою $AUC_{0-12год}$ (год*пг/мл/мг)	16	2024,4(69,3)	н/д	н/д (н/д)	4	1049,9 (59,4)	18	1128,4 (76,7)

Геометричне  $CV\% = 100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$ , в якій SD було SD логарифмічно перетворених даних.

1. Сигнальна група Когорти 2 (5 учасників, рандомізованих для KarXT 150/20 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований для плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 4.
2. Під час дослідження Група 3b Когорти 3 (8 учасників, рандомізованих в групу KarXT 150/40 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований в групу плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 5.
3. Статистичні значення для параметрів представлені у вигляді середнього геометричного (геометричне CV%), за винятком  $t_{1/2}$  і  $T_{max}$ , які представлені у вигляді серединних значень з мінімальними і максимальними значеннями.

5 Серединне значення  $T_{max}$  для троспію в день 7 склало 1,0 годину для груп KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 125/40 2 р/день і KarXT 150/40 2 р/день. Окремі значення  $T_{max}$  знаходилися в діапазоні від 0,0 до 6,0 годин в групах KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 150/40 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день.

10 Серединне значення  $t_{1/2}$  для троспію в день 7 було схожим для груп KarXT 100/20 2 р/день (4,9 години) і KarXT 125/40 2 р/день (4,5 години). Серединне значення  $t_{1/2}$  склало 7,1 години для групи KarXT 150/40 2 р/день. Окремі значення  $t_{1/2}$  знаходилися в діапазоні від 3,1 до 11,9 годин в групах KarXT 100/20 2 р/день, KarXT 150/40 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день.

15 Як спостерігалось в день 3, порівняння експозицій троспію в день 7 після введення 40 мг троспію з 125 мг (Когорта 4) або 150 мг (Когорта 3) ксаномеліну 2 р/день показало, що  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-остан}$  і  $AUC_{0-12год}$  для троспію були схожими, коли троспій вводили з 125 і 150 мг ксаномеліну 2 р/день.

20 У Таблиці 31 підсумовані ФК коефіцієнти накопичення троспію (День 7/День 3; День 7/День 1) при лікуванні для популяції для оцінки ФК. Грунтуючись на середніх ФК коефіцієнтах накопичення троспію, троспій мінімально накопичувався в плазмі в дні з 3 по 7 після введення KarXT 100/20 2 р/день (Когорта 1) і практично не накопичувався після введення KarXT 125/40 2 р/день (Когорта 4) і KarXT 150/40 2 р/день (Когорта 3). Два учасники показали більш низькі експозиції в день 7 в порівнянні з днем 3 в групі KarXT 100/20 2 р/день.

25 Коефіцієнти накопичення в дні з 3 по 7 широко варіювалися між суб'єктами в групах KarXT 125/40 2 р/день і KarXT 150/20 2 р/день. Середні коефіцієнти накопичення знаходилися в діапазоні від 108,6 % до 141,4 % для RAUC і від 111,0 % до 135,8 % для  $RC_{max}$ . Троспій помірно накопичувався в плазмі в дні з 1 по 7 для групи KarXT 100/20 2 р/день. Всі учасники, крім одного, показали більш високі експозиції троспію в день 7 в порівнянні з днем 1. Середні коефіцієнти накопичення становили 348,7 % для RAUC і 379,9 % для  $RC_{max}$ . Не можна виключити можливий вплив збільшення дози ксаномеліну (з 50 мг 2 р/день до 100 мг 2 р/день, починаючи з дня 3) на ФК і біодоступність троспію як внесок у збільшення експозицій в дні з 1 по 7.

30

ФК коефіцієнти накопичений троспію (День 7/День 3; День 7/День 1) при лікуванні

	Когорта 1 КарХТ 100/20 2 р/день		Когорта 2 КарХТ 150/20 2 р/день [1]		Когорта 3 КарХТ 150/40 2 р/день [2]		Когорта 4 КарХТ 125/40 2 р/день	
Статистичне значення	n	Середнє (SD)	n	Середнє (SD)	n	Середнє (SD)	n	Середнє (SD)
День 7/День 3								
RAUC (%)	16	141,4 (56,6)	н/д	н/д (н/д)	4	108,6 (39,0)	18	125,0 (84,4)
RC <sub>max</sub> (%)	16	135,8 (70,5)	н/д	н/д (н/д)	4	111,0 (67,8)	18	119,9 (91,0)
День 7/День 1								
RAUC (%)	15	348,7 (242,9)	н/д	н/д (н/д)	н/д	н/д (н/д)	н/д	н/д (н/д)
RC <sub>max</sub> (%)	16	379,89 (266,0)	н/д	н/д (н/д)	н/д	н/д (н/д)	н/д	н/д (н/д)

1. Фармакокінетичні коефіцієнти накопичення День 7/День 3:  $RAUC=100 \cdot \text{День 7 } AUC_{0-12\text{год}} / \text{День 3 } AUC_{0-12\text{год}}$ .  $RC_{\text{max}}=100 \cdot \text{День 7 } C_{\text{max}} / \text{День 3 } C_{\text{max}}$ .

2. Фармакокінетичні коефіцієнти накопичення День 7/День 1:  $RAUC=100 \cdot \text{День 7 } AUC_{0-12\text{год}} / \text{День 1 } AUC_{0-12\text{год}}$ .  $RC_{\text{max}}=100 \cdot \text{День 7 } C_{\text{max}} / \text{День 1 } C_{\text{max}}$ .

3. Сигнальна група Когорти 2 (5 учасників, рандомізованих для КарХТ 150/20 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований для плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 4.

4. Під час дослідження Група 3b Когорти 3 (8 учасників, рандомізованих в групу КарХТ 150/40 2 р/день, і 1 учасник, рандомізований в групу плацебо) припинила лікування після прийому ранкової дози в день 5.

5 На Фіг. 50 порівнюють середні ( $\pm$  SD) профілі ФК концентрація-час троспію при лікуванні і огляді (день) для популяції для оцінки ФК. На Фіг. 51 представлені середні ( $\pm$  SD) ФК залишкові концентрації троспію при лікуванні і огляді (день) для популяції для оцінки ФК. Досягнення сталого стану не оцінювалося.

Приклад 7 - Фармакокінетика троспію KAR-003 в порівнянні і KAR-001

10 Порівняння ГС експозицій для троспію з дня 1 KAR-001 (перша доза тільки троспію без попереднього лікування) (Таблиця 33) і з дня 1 KAR-003 (перша доза ксаномеліну + троспію без попереднього лікування) (Таблиця 32) показує, що експозиції троспію з KAR-003 є приблизно в 2,1-2,5 рази вищими, ніж з KAR-001. Хоча порівняння ГС експозицій в день 3 між дослідженнями насправді не є прямим порівнянням (дозування ксаномеліну не починалися до дня 3 в дослідженні KAR-003), кількість доз і добова доза троспію, що вводиться суб'єктам, є однаковими. ГС експозиції троспію в день 3 з KAR-003 (Таблиця 32) також є в ~ 2,4-3,3 рази вищими, ніж з KAR-001 (Таблиця 33). Порівняння ГС експозицій в день 7 для троспію для когорти КарХТ 100/20 2 р/день (Когорта 1) з KAR-003 (Таблиця 32) з експозиціями в день 9 з групи ксаномелін + троспій з KAR-001 (Таблиця 33) показує, що експозиції були знову вищими (приблизно в 3,5-4,3 рази), ніж з KAR-001.

20 Середнє значення  $T_{\text{max}}$  для троспію становило 1,0 годину в день 3 і день 7 для групи КарХТ 100/20 2 р/день для KAR-003 і в день 3 і день 9 для групи ксаномелін + троспій для KAR-001. Середнє значення  $T_{\text{max}}$  для троспію було нижче (1,0 год.) в день 1 для групи КарХТ 50/20 2 р/день (KAR-003) в порівнянні з середнім значенням  $T_{\text{max}}$  для троспію (3,0 години в день 1 для групи, одержувала тільки троспій (KAR-001).

25 У Таблиці 32 підсумована підмножина ФК параметрів троспію KAR-003 для лікування КарХТ 50/20 2 р/день (всі когорти) в день 1 і для лікування КарХТ 100/20 2 р/день в день 3 і день 7 для популяції для оцінки ФК. У Таблиці 33 підсумована підмножина ФК параметрів троспію KAR-001 для лікування тільки троспієм в день 1 і лікування ксаномелін + троспій в день 3 і день 9 для популяції для оцінки ФК.

Таблиця 32

Підмножина ФК параметрів троспію KAR-003 для KarXT 50/20 2 р/день (всі когорти) в день 1 і KarXT 100/20 2 р/день в дні 3 і 7

ФК параметр KAR-003	KAR 50/20 2 р/день		Когорта 1-KAR 100/20 2 р/день			
	День 1		День 3		День 7	
	п	Статистичне значення [1]	п	Статистичне значення [1]	п	Статистичне значення [1]
C <sub>max</sub> (пг/мл)	53	1824,7 (98,7)	18	5705,6 (80,7)	16	7494,9 (88,3)
T <sub>max</sub> (год)	53	1,0 (1,0, 10,0)	18	1,0 (1,0,3,0)	16	1,0 (0,0, 1,0)
AUC <sub>0-12год</sub> (год*пг/мл)	49	10623,7 (78,5)	18	29253,9 (59,0)	16	40488,0 (69,3)
AUC <sub>0-інф</sub> (год*пг/мл)	26	16526,6 (70,6)	н/д	н/д	н/д	н/д

1. Статистичні значення для параметрів представлені у вигляді середнього геометричного (геометричне CV%), за винятком t<sub>1/2</sub> і T<sub>max</sub>, які представлені у вигляді серединних значень з мінімальними і максимальними значеннями.

Таблиця 33

Підмножина ФК параметрів і троспію для KAR-001 в дні 1, 3 і 9

ФК параметр	Тільки троспій [1]		Ксаномелін + Троспій [1]			
	День 1		День 3		День 9	
	п	Статистичне значення [2]	п	Статистичне значення [2]	п	Статистичне значення [2]
KAR-001						
C <sub>max</sub> (пг/мл)	33	721,9 (78,2)	34	1711,6 (89,8)	33	1733,6(124,1)
T <sub>max</sub> (год)	33	3,0 (1,0,5,9)	34	1,0 (1,0 5,9)	33	1,0 (0,0 4,0)
AUC <sub>0-тау</sub> (год*пг/мл)	26	5028,6 (65,9)	23	121763 (61,6)	30	11395,2 (105,9)
AUC <sub>0-інф</sub> (год*пг/мл)	26	7787,3 (55,4)	23	18149,4 (62,0)	30	17519,4 (93,2)

Геометричне CV%=100\*(exp(SD<sup>2</sup>)-1)<sup>0,5</sup> в якій SD є середньоквадратичним відхиленням логарифмічно перетворених даних. У KAR-001. дозування ксаномеліну починали в день 3. Отже, день 3 є першим днем дозування ксаномеліну, а день 9 є сьомим днем дозування ксаномеліну.

1. У KAR-001 група ксаномелін + троспій отримувала 20 мг троспію 2 р/день (ЗДД 40 мг) і плацебо 2 р/день; і 2 капсули плацебо 1 р/день під час 2-денного підготовчого періоду; потім 75 мг ксаномеліна 2 р/день і 20 мг троспія 2 р/день (ЗДД 40 мг) і плацебо 1 р/день в дні з 3 по 9.

2. Статистичні значення для параметрів представлені у вигляді середнього геометричного (геометричне CV%), за винятком T<sub>max</sub>, яке представлено у вигляді серединних значень з мінімальними і максимальними значеннями.

5 У Таблиці 34 наведено частоту виникнення холінергічних НЯВЛ за класами системних органів (КСО) і переважний термін для позначення популяції для оцінки безпеки в дослідженні KAR-001. Загальна частота холінергічних НЯВЛ у учасників була аналогічною в групі ксаномелін + троспій (12 [34,3 %] учасників) в KAR-001, в групі KarXT 100/20 2 р/день (7 [38,9 %] учасників) і в групі KarXT 125/40 2 р/день (6 [33,3 %] учасників).

Частота виникнення холінергічних небажаних явищ, що виникли в ході лікування, за класами системних органів і переважний термін в KAR-001 - популяція для оцінки безпеки

Клас системних органів Переважний термін	Тільки Ксаномелін [1] (n = 34) n (%) №	Ксаномелін + Троспій [2] (n = 35) n (%) №	Усього (n = 69) n (%) №
Учасники з будь-якими НЯВЛ	21 (61,8) 64	12 (34,3) 33	33 (47,8) 97
Шлунково-кишкові розлади	18 (52,9) 40	12 (34,3) 25	30 (43,5) 65
Підвищене слиновиділення	12 (35,3) 16	9 (25,7) 11	21 (30,4) 27
Нудота	8 (23,5) 11	6 (17,1) 8	14 (20,3) 19
Діарея	7 (20,6) 8	2 (5,7) 4	9 (13,0) 12
Блювота	5 (14,7) 5	2 (5,7) 2	7 (10,1) 7
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32
Підвищене потовиділення	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32

Відсоток був розрахований виходячи з кількості учасників в заголовку стовпця в якості дільника. № був кількістю окремих випадків НЯВЛ. НЯВЛ були визначені як небажані небажаних, які виникли вперше після прийому досліджуваного препарату або існували раніше, але погіршилися за ступенем тяжкості або взаємозв'язку з досліджуваним препаратом після прийому препарату. При нехолінергічних небажаних явищах використовувалася перша доза будь-якого досліджуваного препарату (день 1), а при холінергічних небажаних явищах застосовувалася перша доза ксаномеліну (день 3). Холінергічні небажані явища мали додаткове уточнення, щоб вважалось, що небажане явище виникло після початку лікування, його початок мав настати протягом 24 годин (включно) після прийому останньої дози. На кожному рівні підсумовування (загальний, термін класу системного органу, переважний термін) учасники, які повідомили про більш, ніж одне небажане явище, враховувалися тільки один раз. Під час дослідження учасник міг внести вклад в більш, ніж один переважний термін. У KAR-001 дозування ксаномеліну починалося в день 3. Отже, день 3 був першим днем введення ксаномеліну, а день 9 був сьомим днем дозування ксаномеліну.

- У дослідженні KAR-001 група, що одержувала тільки ксаномелін, отримувала дві капсули плацебо 3 р/день під час 2-денного підготовчого періоду, потім ксаномелін 75 мг 3 р/день (ЗДД 225 мг) і плацебо в дні з 3 по 9.
- У KAR-001 група ксаномелін + троспій отримувала 20 мг троспію 2 р/день (ЗДД 40 мг) і плацебо 2 р/день; і дві капсули плацебо 1 р/день під час 2-денного підготовчого періоду; потім ксаномелін 75 мг 3 р/день і троспій 20 мг 2 р/день (ЗДД 40 мг) і плацебо 1 р/день в дні з 3 по 9.

Частота підвищеного слиновиділення, підвищеного потовиділення і діареї у учасників була вище в групі ксаномелін + троспій в KAR-001 в порівнянні з групами KarXT 100/20 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день. Підвищене слиновиділення виникло у 25,7 % учасників в групі ксаномелін + троспій в KAR-001, у 5,6 % учасників в групі KarXT 100/20 2 р/день і у жодного з учасників в групі KarXT 125/40 2 р/день. Підвищене потовиділення виникло у 20,0 % учасників в групі ксаномелін + троспій в KAR-001, у 5,6 % учасників в групі KarXT 100/20 2 р/день і у 11,1 % пацієнтів в групі KarXT 125/40 2 р/день. Діарея виникла у 5,7 % учасників в групі ксаномелін + троспій в KAR-001, і у жодного з учасників в групі KarXT 100/20 2 р/день або KarXT 125/40 2 р/день.

Група ксаномелін + троспій в KAR-001 не показала жодних інших явних тенденцій в порівнянні з групами KarXT 100/20 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день відносно нудоти і блювоти. Нудота виникла у 17,1 % учасників в групі ксаномелін + троспій в KAR-001 і у 22,2 % учасників у кожній групі KarXT 100/20 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день. Блювота виникла у 5,7 % учасників в групі ксаномелін + троспій в KAR-001, у 27,8 % учасників в групі KarXT 100/20 2 р/день і у 5,6 % учасників в групі KarXT 125/40 2 р/день.

Ксаномелін і троспій всмоктувалися в системний кровотік після перорального введення композиції KAR-003 у всіх дозуваннях. Результати ФК свідчать про те, що ні ксаномелін, ні троспій значимо не впливали на ФК поведінку іншого лікарського засобу. Композиція KAR-003

забезпечувала підвищені рівні ксаномеліну і троспію в крові в порівнянні з KAR-001, в якому обидві сполуки вводилися окремо.

Не повідомлялося про нові сигнали небезпеки, пов'язані з композицією KarXT. Всі НЯВЛ були легкого або середнього ступеня тяжкості, без СНЯ або летальних випадків. Частота виникнення підвищеного слиновиділення, підвищеного потовиділення і діареї у суб'єктів була вище в групі ксаномелін + троспій в KAR-001 в порівнянні з групами KarXT 100/20 2 р/день і KarXT 125/40 2 р/день в KAR-003.

Вищенаведений опис наданий тільки для ясності розуміння, і з нього не слід розуміти непотрібних обмежень, оскільки модифікації в межах обсягу розкриття можуть бути очевидними для фахівців в даній галузі техніки. У всьому описі, де композиції описані як такі, що включають компоненти або матеріали, передбачається, що композиції також можуть складатися, по суті, з або складатися з будь-якої комбінації перерахованих компонентів або матеріалів, якщо не вказано інше. Аналогічним чином, якщо способи описані як такі, що включають стадії, передбачається, що способи також можуть складатися, по суті, з будь-якої комбінації перерахованих стадій або складатися з будь-якої комбінації перерахованих стадій, якщо не вказано інше. Винахід, ілюстративно розкритий в даній заявці, прийнятним чином може бути здійснений на практиці за відсутності будь-якого елемента або стадії, які конкретно не розкриваються в даній заявці.

Втілення на практиці розкритого в даній заявці способу і його окремих стадій може виконуватися вручну і/або за допомогою автоматизації, що забезпечується електронним обладнанням. Хоча процеси були описані з посиланням на варіанти втілення, фахівець в даній галузі техніки легко зрозуміє, що можуть використовуватися інші способи виконання дій, пов'язаних з цими способами. Наприклад, порядок різних стадій може бути змінений без відхилення від обсягу або суті способу, якщо не вказано інше. Крім того, деякі з окремих стадій можна об'єднати, опустити або розділити на додаткові стадії.

Зрозуміло, що певні ознаки винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів втілення, також можуть бути забезпечені в комбінації в одному варіанті втілення. І навпаки, різні ознаки винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта втілення, також можуть бути надані окремо або в будь-якій зручній підкомбінації. Всі комбінації варіантів втілення, що відносяться до хімічних груп, представлених змінними, що містяться в загальних хімічних формулах, описаних в даній заявці, конкретно охоплюються даним винаходом, як якби кожна комбінація була окремо детально викладена в тій мірі, в якій такі комбінації охоплюють стабільні сполуки (тобто сполуки, які можна виділити, охарактеризувати і протестувати на біологічну активність). Крім того, всі підкомбінації хімічних груп, перераховані у варіантах втілення, що описують такі змінні, а також всі підкомбінації застосувань і медичних показань, описані в даній заявці, також конкретно охоплюються даним винаходом, як якби кожна підкомбінація хімічних груп і підкомбінацій застосувань і медичних показань були окремо і детально викладені в даній заявці.

Всі патенти, публікації і посилання, цитовані в даній заявці, повністю включені в даний опис за допомогою посилання. У разі суперечності між даним винаходом і включеними патентами, публікаціями та посиланнями, даний винахід має мати перевагу.

#### 45 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Пероральна фармацевтична композиція, що містить: ксаномелін або його сіль як активний інгредієнт, при цьому ксаномелін або його сіль присутні у множині гранул ксаномеліну, які містять ксаномелін або його сіль, причому гранули ксаномеліну містять від 30 до 80 мас. % ксаномеліну або його солі; і сіль троспію, при цьому сіль троспію присутня у множині гранул троспію, які містять сіль троспію, причому гранули троспію містять сіль троспію в кількості, достатній для зменшення побічних ефектів, пов'язаних із введенням активного інгредієнта ксаномеліну або його солі.
2. Пероральна фармацевтична композиція, що містить: множину гранул ксаномеліну, які мають серцевину, що містить ксаномелін або його сіль, і необов'язково перше покриття, при цьому гранули ксаномеліну містять від 30 до 80 мас. % ксаномеліну або його солі; і множину гранул троспію, які мають серцевину, що містить сіль троспію та, необов'язково, друге покриття, при цьому гранули троспію містять від 8 до 35 мас. % солі троспію.

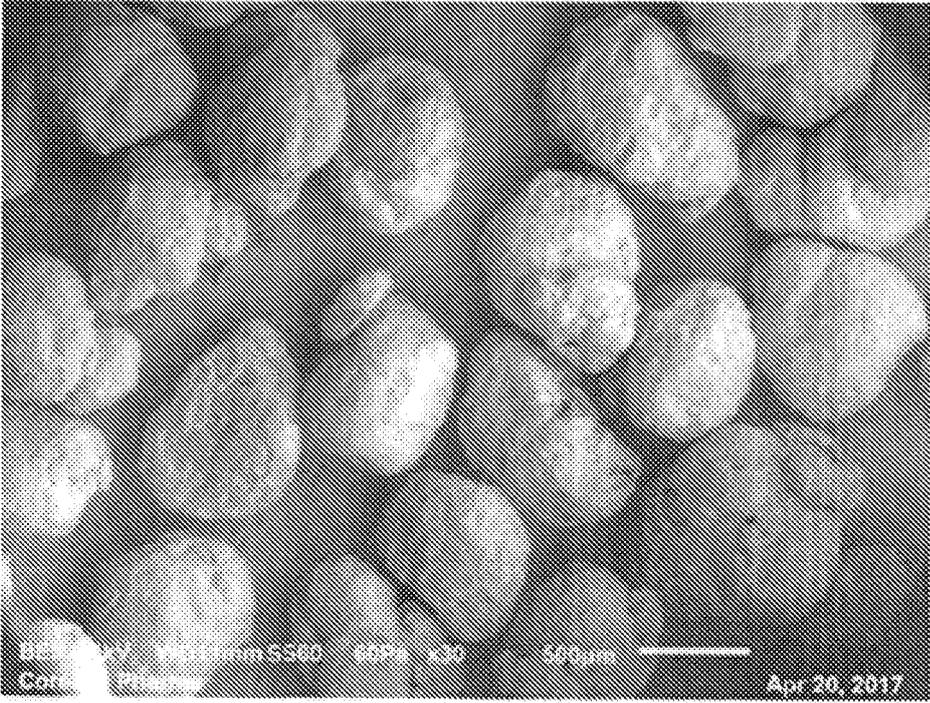
3. Пероральна фармацевтична композиція за п. 1 або 2, в якій розмір гранул ксаномеліну становить від 0,425 до 1,18 мм.
4. Пероральна фармацевтична композиція за п. 3, в якій розмір гранул ксаномеліну становить від 0,6 до 0,85 мм.
5. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, в якій розмір гранул троспію становить від 0,425 до 1,18 мм.
6. Пероральна фармацевтична композиція за п. 5, в якій розмір гранул троспію становить від 0,6 до 0,85 мм.
7. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, в якій гранули ксаномеліну містять принаймні приблизно в 2,5 рази більше ксаномеліну, ніж гранули троспію містять солі троспію.
8. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, в якій множина гранул ксаномеліну і множина гранул троспію мають швидкість розчинення більше ніж приблизно 95 % протягом приблизно перших 45 хвилин після введення лікарської форми у водний розчин.
9. Пероральна фармацевтична композиція за п. 8, яка має швидкість розчинення більше ніж приблизно 95 % протягом приблизно перших 20 хвилин після введення лікарської форми у водний розчин.
10. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка при введенні пацієнту протягом принаймні 7 днів троспію в дозі 20 мг два рази на день забезпечує середню  $C_{max}$  троспію  $7850 \pm 3360$  пг/мл.
11. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка при введенні пацієнту протягом принаймні 7 днів троспію в дозі 20 мг два рази на день забезпечує середнє значення  $AUC_{0-12}$   $41900 \pm 15500$  год·пг/мл.
12. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11, в якій ксаномелін являє собою тартрат ксаномеліну.
13. Пероральна фармацевтична композиція за п. 12, в якій гранули ксаномеліну містять від 30 до 80 мас. % тартрату ксаномеліну.
14. Пероральна фармацевтична композиція за п. 13, в якій гранули ксаномеліну містять 66 мас. % тартрату ксаномеліну.
15. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-14, в якій гранули ксаномеліну містять від 15 до 65 мас. % мікрокристалічної целюлози.
16. Пероральна фармацевтична композиція за п. 15, в якій гранули ксаномеліну містять 33,5 мас. % мікрокристалічної целюлози.
17. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-16, в якій гранули ксаномеліну містять від 0 до 2 мас. % тальку.
18. Пероральна фармацевтична композиція за п. 17, в якій гранули ксаномеліну містять 0,5 мас. % тальку.
19. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-18, в якій гранули ксаномеліну містять від 30 до 80 мас. % тартрату ксаномеліну, від 15 до 65 мас. % мікрокристалічної целюлози і від 0 до 2 мас. % тальку.
20. Пероральна фармацевтична композиція за п. 19, в якій гранули ксаномеліну містять 66 мас. % тартрату ксаномеліну, від 30 до 35 мас. % мікрокристалічної целюлози і 0,5 мас. % тальку.
21. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-20, в якій сіль троспію являє собою троспію хлорид.
22. Пероральна фармацевтична композиція за п. 21, в якій гранули троспію містять від 8 до 35 мас. % троспію хлориду.
23. Пероральна фармацевтична композиція за п. 22, в якій гранули троспію містять 17,7 мас. % троспію хлориду.
24. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-23, в якій гранули троспію містять від 25 до 80 мас. % мікрокристалічної целюлози.
25. Пероральна фармацевтична композиція за п. 24, в якій гранули троспію містять 46,8 мас. % мікрокристалічної целюлози.
26. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1 або 25, в якій гранули троспію містять від 15 до 70 мас. % моногідрату лактози.
27. Пероральна фармацевтична композиція за п. 26, в якій гранули троспію містять 35 мас. % моногідрату лактози.
28. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-27, в якій гранули троспію містять від 0 до 2 мас. % тальку.
29. Пероральна фармацевтична композиція за п. 28, в якій гранули троспію містять 0,5 мас. % тальку.

30. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-29, в якій гранули троспію містять від 8 до 35 мас. % троспію хлориду, від 25 до 80 мас. % мікрокристалічної целюлози, від 15 до 70 мас. % моногідрату лактози і від 0 до 2 мас. % тальку.
- 5 31. Пероральна фармацевтична композиція за п. 30, в якій гранули троспію містять 17,7 мас. % троспію хлориду, 46,8 мас. % мікрокристалічної целюлози, 35 мас. % моногідрату лактози і 0,5 мас. % тальку.
32. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-31, яка додатково містить капсулу, що містить множину гранул ксаномеліну і множину гранул троспію.
- 10 33. Пероральна фармацевтична композиція за п. 32, в якій капсула має дозування 25 мг вільної основи ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду.
34. Пероральна фармацевтична композиція за п. 32, в якій капсула має дозування 50 мг вільної основи ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду.
35. Пероральна фармацевтична композиція за п. 32, в якій капсула має дозування 50 мг вільної основи ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду.
- 15 36. Пероральна фармацевтична композиція за п. 32, в якій капсула має дозування 75 мг вільної основи ксаномеліну і 10 мг троспію хлориду.
37. Пероральна фармацевтична композиція за п. 32, в якій капсула має дозування 75 мг вільної основи ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду.
- 20 38. Пероральна фармацевтична композиція за п. 32, в якій капсула має дозування 125 мг вільної основи ксаномеліну і 20 мг троспію хлориду.
39. Пероральна фармацевтична композиція за п. 32, в якій капсула має дозування 125 мг вільної основи ксаномеліну і 30 мг троспію хлориду.
40. Пероральна фармацевтична композиція за п. 32, в якій капсула має дозування 125 мг вільної основи ксаномеліну і 40 мг троспію хлориду.
- 25 41. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій гранули ксаномеліну містять менше 0,5 мас. % 3-[(4-гексилокси)-1,2,5-тіадіазол-3-іл]-5-гідроксил-1-метилпіридин-1-ію.
42. Спосіб лікування розладу, який послаблюється активацією мускаринових рецепторів, у суб'єкта, що цього потребує, в якому вводять пацієнту, який цього потребує, пероральну фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 1-41, при цьому розлад вибраний з шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, депресії, рухових розладів, болю, наркотичної залежності, таупатії і синуклеїнопатії.
- 30 43. Спосіб лікування розладу, який послаблюється активацією мускаринових рецепторів, у суб'єкта, що цього потребує, в якому послідовно або одночасно вводять пероральну фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 1-41 і другий терапевтичний агент, при цьому розлад вибраний з шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, депресії, рухових розладів, болю, наркотичної залежності, таупатії і синуклеїнопатії.
- 35 44. Спосіб за п. 42 або 43, в якому суб'єктом є людина.
45. Спосіб одержання пероральної фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-41, в якому змішують гранули, які містять множину гранул ксаномеліну, що містять ксаномелін або його фармацевтично прийнятну сіль, з множиною гранул троспію, що містять сіль троспію.
- 40 46. Спосіб за п. 45, в якому множина гранул, що містять ксаномелін або його фармацевтично прийнятну сіль, містить антиоксидант.
47. Спосіб за п. 45 або 46, який додатково включає формування змішаних гранул в капсули.
- 45 48. Спосіб за будь-яким з пп. 45-47, який додатково включає зберігання пероральної фармацевтичної композиції при температурі від приблизно 2 °C до приблизно 8 °C перед видачею пероральної фармацевтичної композиції суб'єкту.
49. Спосіб за п. 48, при цьому, після того як пероральна фармацевтична композиція розподілена суб'єкту, спосіб додатково включає зберігання пероральної фармацевтичної композиції при температурі від приблизно 20 °C до приблизно 25 °C.
- 50

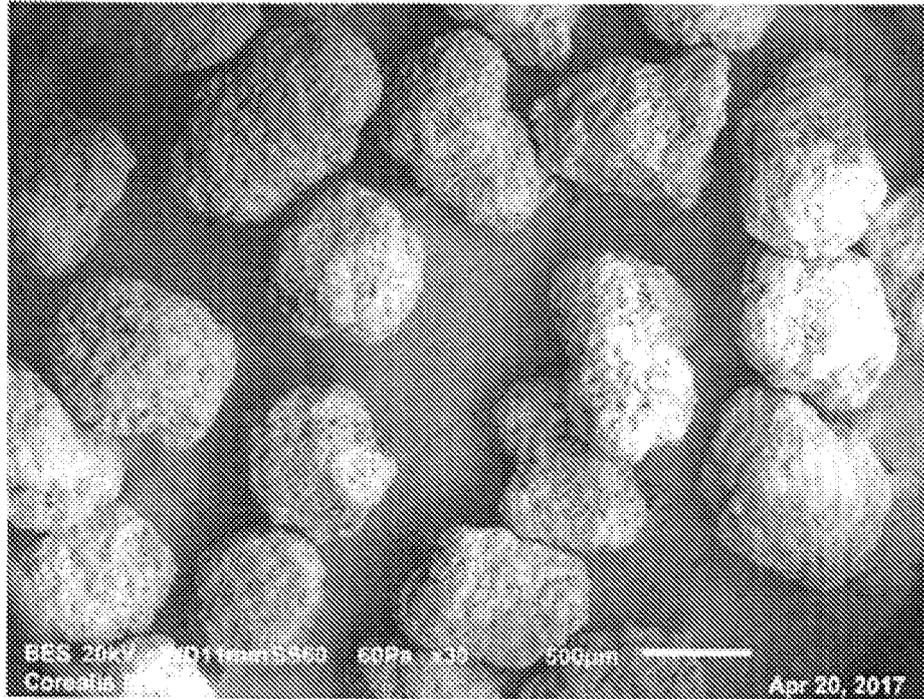
CORALIS <i>Plus</i>		Протокол з оцінки якості в якості харчової добавки для собак (DCC) Дані за аналізом: 2016PE12, Дата інциденту: 2016PE16									
Продукт	Партия (Контингент)	Упаковка	Значення стабільності			Числові показники (середні)					ДОДАТОК
			25°C / 60% RH	20°C / 65% RH	40°C / 75% RH	0	1	2	3	6	
200-02	Контингент 50кг (DCC) фракція НСГ Чисте	Пакети з ПЕ.ВНД об'ємом 20 см <sup>3</sup> з герметичною кришкою і модифікацією	5 пакетик (20 мг/куб. см)	6 пакетик (20 мг/куб. см)	4 пакетик (20 мг/куб. см)	2016PE16	2017BA16	2017PE16	2017MR16	2017SN16	Промислова
			6 пакетик (20 мг/куб. см)	7 пакетик (20 мг/куб. см)	5 пакетик (20 мг/куб. см)		2017BA16	2017PE16	2017MR16	2017SN16	Промислова
			7 пакетик (20 мг/куб. см)	6 пакетик (20 мг/куб. см)	5 пакетик (20 мг/куб. см)		2017BA16	2017PE16	2017MR16	2017SN16	Промислова
	5 пакетик (20 мг/куб. см)	6 пакетик (20 мг/куб. см)	7 пакетик (20 мг/куб. см)	2017BA16	2017PE16		2017MR16	2017SN16	Промислова		
	6 пакетик (20 мг/куб. см)	7 пакетик (20 мг/куб. см)	5 пакетик (20 мг/куб. см)	2017BA16	2017PE16		2017MR16	2017SN16	Промислова		
	7 пакетик (20 мг/куб. см)	6 пакетик (20 мг/куб. см)	5 пакетик (20 мг/куб. см)	2017BA16	2017PE16		2017MR16	2017SN16	Промислова		

**Увага!** Дані за аналізом на: Додаток 01 до ДС, який містить дані за аналізом, який проводився в лабораторії Кораліс Україна. Дані за аналізом: 2016PE12, Дата інциденту: 2016PE16. Дані за аналізом: 2016PE12, Дата інциденту: 2016PE16.

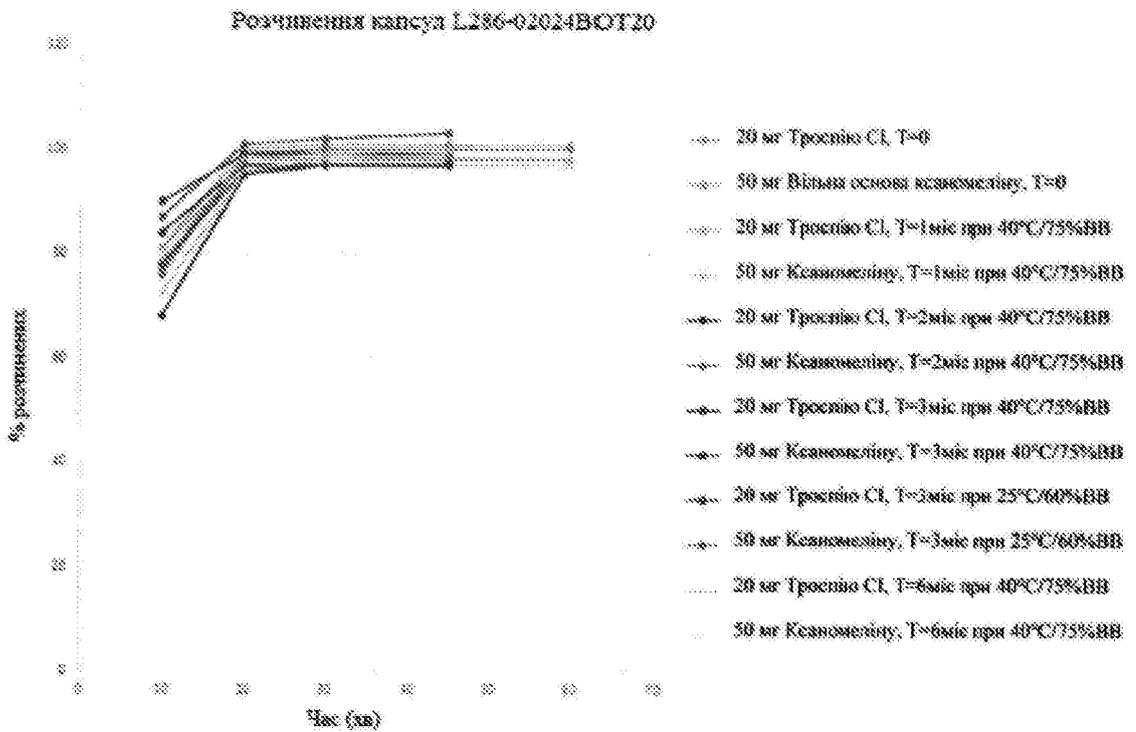
Фиг. 1



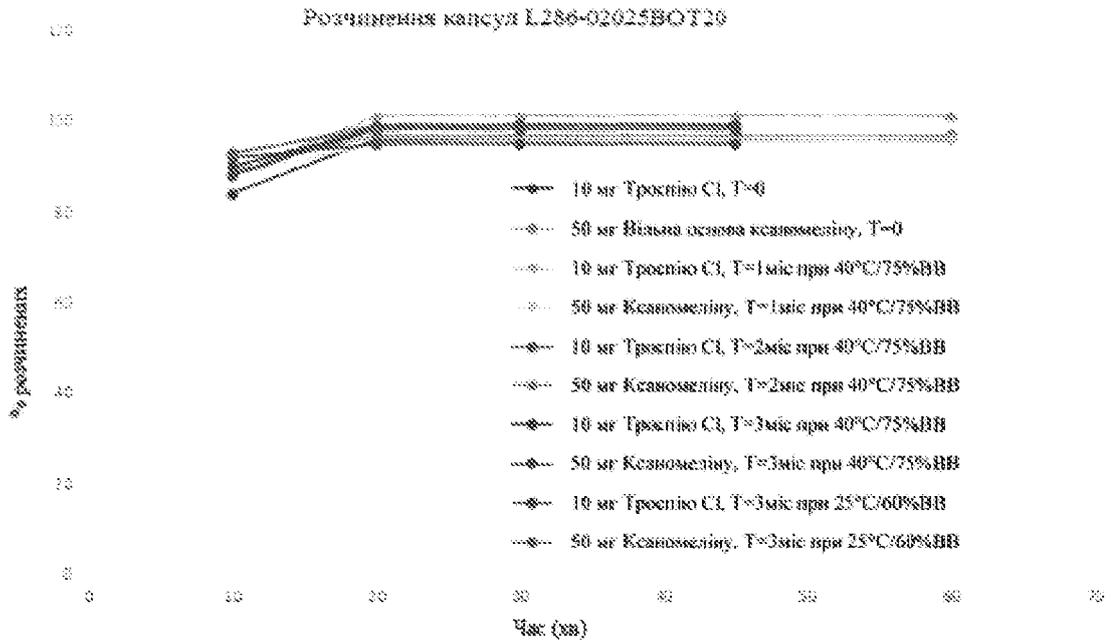
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фіг. 5

ЗБЕРІГАННЯ ОДИН ВІНЦЮРОВАНИЙ		T ± 0	25°C/60% ВВ		
			3 місяці	6 місяців	9 місяців
СПЕЦИФІКАЦІЯ, зокоригана під час аналізу		Висхідна, Перев. 0	Стабільність, Перев. 01	Стабільність, Перев. 01	Стабільність, Перев. 01
Відповідні критерії прийнятності (Табл.Н)		Так	Так	Так	Так
Список (Вітчини)		Відповідає капсула майже абсолютно повністю з твердим оболонкою без напруження	Без змін в порівнянні з початком	Без змін в порівнянні з початком	Без змін в порівнянні з початком
Висхідна за методом КФ (USP < 921>, Method 1a) (n=2)	% мас./мас.	2,4	2,8	2,5	2,1
Кількісний склад (Сторона 28602-41-01) (n=2)	% заявленої кількості кваномеліну	104,5 %	99,8	102,3	102,3
	на кваномеліну/кваномеліну	22,3 %	49,9	51,3	51,2
	% заявленої кількості тростіно хлориду	97,5 %	97,7	99,6	97,8
Суворотні домішки (% РКХ) <sup>1,2</sup> (Сторона 28602-41-01) (n=2)	на тростіно хлорид/кваномеліну Метод перевірки	0,8 %	9,6	10,0	9,8
	Сторона В, за яким з тростіно хлоридом	Не виявлено %	01	02	03
	Сторона А, за яким з тростіно хлоридом	Не виявлено %	<0,1	Не виявлено	Не виявлено
	Неідентифікована домішка (методом РКХ 0,23) %	0,15 %	0,34	0,34	0,14
	Неідентифікована домішка (методом РКХ 1,09) %	-	0,38	0,34	0,24
	Сумарний зміст домішок Метод перевірки	0,15 %	0,32	0,30	0,37
	Метод перевірки	0	01	02	03

Фіг. 6

ЗЕРНІ АННИ		T = 0	30°C, 68% RH	
ОЦІНКА ВПЛИВУ ВАНІЛІНУ			3 місяці	6 місяців
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використання під час аналізу		Виявленість, Перев. 0	Стабільність, Перев. 01	Стабільність, Перев. 01
Відповідні критеріям прийнятності (Табл.15)		Так	Так	Так
Оцінка (Визначення)		Непротірає капсула майже всього контролю з твердою оболонкою без порушення	Без змін в порівнянні з вихідними	Без змін в порівнянні з вихідними
Вміст вологи за методом КФ ( $L.S.P. < 9.2\%$ ), Абсолют /wg (n=3)	% мас./мас.	2,4	2,5	2,7
Кількісний вміст (Сторона-38602-AD-01) (n=2)	% заявленої вмісту ацетилсаліцилу мг ацетилсаліцилу/капсула	104,5 <sup>°</sup>	103,6	102,3
	% заявленої вмісту трасію капсулу	97,5 <sup>°</sup>	98,4	98,8
	мг трасію ацетилсаліцилу Метод перевірки	9,8 <sup>°</sup>	9,6	9,8
	Метод перевірки	0	01	02
Сумарні домішки (%P3) <sup>°</sup> (Сторона-38602-AD-01) (n=2)	Ситуація B, за яким з трасію капсулу	Не виявлено <sup>°</sup>	Не виявлено	Не виявлено
	Ситуація A, за яким з трасію капсулу	Не виявлено <sup>°</sup>	Не виявлено	Не виявлено
	Неідентифікована домішка (визначення ВКТ 0,24) <sup>°</sup>	0,13 <sup>°</sup>	0,14	0,14
	Неідентифікована домішка (визначення ВКТ 1,09) <sup>°</sup>	-	0,14	0,19
	Сумарний вміст домішок Метод перевірки	0,15 <sup>°</sup>	0,14	0,13
	Метод перевірки	0	01	02

Фіг. 7

ЗЕРНІ АННИ		T = 0	40°C, 75% RH	
ОЦІНКА ВПЛИВУ ВАНІЛІНУ			3 місяці	6 місяців
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використання під час аналізу		Виявленість, Перев. 0	Стабільність, Перев. 01	Стабільність, Перев. 01
Відповідні критеріям прийнятності (Табл.15)		Так	Так	Так
Оцінка (Визначення)		Непротірає капсула майже всього контролю з твердою оболонкою без порушення	Без змін в порівнянні з вихідними	Без змін в порівнянні з вихідними
Вміст вологи за методом КФ ( $L.S.P. < 9.2\%$ ), Абсолют /wg (n=3)	% мас./мас.	2,4	2,5	2,9
Кількісний вміст (Сторона-38602-AD-01) (n=2)	% заявленої вмісту ацетилсаліцилу мг ацетилсаліцилу/капсула	104,5 <sup>°</sup>	99,3	101,7
	% заявленої вмісту трасію капсулу	97,5 <sup>°</sup>	97,0	100,4
	мг трасію ацетилсаліцилу Метод перевірки	9,8 <sup>°</sup>	9,7	10,0
	Метод перевірки	0	01	02
Сумарні домішки (%P3) <sup>°</sup> (Сторона-38602-AD-01) (n=2)	Ситуація B, за яким з трасію капсулу	Не виявлено <sup>°</sup>	Не виявлено	Не виявлено
	Ситуація A, за яким з трасію капсулу	Не виявлено <sup>°</sup>	Не виявлено	0,14
	Неідентифікована домішка (визначення ВКТ 0,24) <sup>°</sup>	0,15 <sup>°</sup>	0,14	0,14
	Неідентифікована домішка (визначення ВКТ 1,09) <sup>°</sup>	-	0,14	0,22
	Сумарний вміст домішок Метод перевірки	0,15 <sup>°</sup>	0,14	0,15
	Метод перевірки	0	01	02

Фіг. 8

ВЕРИГАНИИ СНИС ВПРОВАНИИ		T - 0		25°C / 60% ВВ					
СЕРТИФИКАЦИИ, инкорпорируема под час анализу		Видљивост, Перен. В		3 месеци Стабилност, Перен. В1		6 месеци Стабилност, Перен. В1		9 месеци Стабилност, Перен. В1	
Видљивост критеријум пречишћаване (Тас/Н)		Тас		Тас		Тас		Тас	
Рачунања (%РК) (Совалт-28602-В-01) (n=6) (90% од 0,1N БСЗ, доказана одвојена вода 50 објект)	Квантитатив	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон
	Час (сек)								
	10	54	12-89	30	7-67	34	1-74	47	28-62
	20	98	90-102	85	75-97	89	62-101	88	95-102
	(Кв. <80%) 30	103	102-104	100	98-101	99	87-102	101	99-103
	45	103	103-104	102	101-103	102	96-101	101	101-102
	Тренинг збирка	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон
	Час (сек)								
	10	49	11-83	27	6-60	32	8-45	43	23-63
	20	93	87-98	83	73-90	86	56-97	95	88-103
(Кв. <80%) 30	96	94-102	97	92-103	99	81-100	98	94-104	
45	96	94-102	99	95-103	97	96-104	99	95-104	
Метод мерења	0		0		01		01		
Микробиолошка чистота <sup>В</sup> (ESP <61>, <62>)	Загљавна количина зрнцикованих и живихих гљива (ТУМС) <100 КУС/О	<50 КУС/О		н/д		н/д		н/д	
	Загљавна количина веројатних микроорганизми (ТАМС) <1000 КУС/О	<500 КУС/О		н/д		н/д		н/д	
	Бактеријска соја: Висуити	Висуити		н/д		н/д		н/д	
	Бактеријска соја: Висуити	Висуити		н/д		н/д		н/д	

Фиг. 9

ВЕРИГАНИИ СНИС ВПРОВАНИИ		T - 0		30°C / 63% ВВ			
СЕРТИФИКАЦИИ, инкорпорируема под час анализу		Видљивост, Перен. В		3 месеци Стабилност, Перен. В1		6 месеци Стабилност, Перен. В1	
Видљивост критеријум пречишћаване (Тас/Н)		Тас		Тас		Тас	
Рачунања (%РК) (Совалт-28602-В-01) (n=6) (90% од 0,1N БСЗ, доказана одвојена вода 50 објект)	Квантитатив	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон
	Час (сек)						
	10	54	12-89	35	14-58	37	3-64
	20	98	90-102	83	69-96	97	88-103
	(Кв. <80%) 30	103	102-104	103	99-103	102	100-104
	45	103	103-104	102	100-104	103	101-104
	Тренинг збирка	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон	%РК	Диапазон
	Час (сек)						
	10	49	11-83	30	9-54	30	2-56
	20	93	87-98	84	68-93	92	83-100
(Кв. <80%) 30	96	94-102	98	94-102	97	93-105	
45	96	94-102	99	95-102	97	93-105	
Метод мерења	0		01		01		
Микробиолошка чистота <sup>В</sup> (ESP <61>, <62>)	Загљавна количина зрнцикованих и живихих гљива (ТУМС) <100 КУС/О	<50 КУС/О		н/д		н/д	
	Загљавна количина веројатних микроорганизми (ТАМС) <1000 КУС/О	<500 КУС/О		н/д		н/д	
	Бактеријска соја: Висуити	Висуити		н/д		н/д	
	Бактеријска соја: Висуити	Висуити		н/д		н/д	

Фиг. 10

ЗЕРН АННИ СНІС ВІНТРИКУВАННЯ		T = 0		40% / 75% ВВ				
СІТІВІ ФІКАЦІЇ, використані на час аналізу		Висловлення, Перев. 0		3 місяці		6 місяців		
		Висловлення, Перев. 0		Стабільність, Перев. 01		Стабільність, Перев. 01		
Відповідні критеріям прийнятності (Таблиця 1)		Газ		Газ		Газ		
Розчинення (%РХ) (метод 28602-B-01) n=6 000 ml 0.1N PCU повільно вимішувати 30 секунд	Квантитатив	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	
	Час (хв)	54	12-29	45	6-90	45	17-90	
		20	90-102	89	80-95	89	71-101	
	(Кл. - 80%)	100	102-104	98	93-103	97	93-104	
		43	103-104	100	98-103	99	93-104	
	Тривалість хвилин	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	
	Час (хв)	49	13-21	42	3-83	40	17-71	
		20	93	97-99	89	74-94	87	75-94
	(Кл. - 80%)	100	94-102	95	87-103	95	91-99	
		43	86	93-102	97	92-103	97	93-100
Метод перевірки		0	01		01		01	
Мікробіологічна чистота <sup>6</sup> (SP <61>, <62>)	Загальна кількість дрожжевих і цвілевих грибів (ТУМС) ≤ 100 КУС/г		<50 КУС/г		с/с		с/с	
	Загальна кількість бактеріальних мікроорганізмів (ТАБС) ≤ 1000 КУС/г		<500 КУС/г		с/с		с/с	
	Ентерична сфа. Відсутня		Відсутня		с/с		с/с	

Фіг. 11

Профіль суцільних домішок АФІ квантитативний для капсул 50/10 мг квантитативний/тривалість СІ

Часова точка стабільності

Часова точка стабільності		Виявлені	T = 3 місяці	T = 6 місяців	T = 9 місяців
Суцільні домішки (% мас./мас.) (n=1) (Сировина- 28602-A1- 01)	Неідентифікована домішка (RRT 0,23)	0,14	0,14	0,14	0,14
	Неідентифікована домішка (RRT 1,09)	<0,1	0,16	0,14	0,18
	Метод перевірки	0	01	02	03

Фіг. 12

Профіль суцільних домішок АФІ тривалість хлориду для капсул 50/10 мг квантитативний/тривалість СІ

Часова точка стабільності

Часова точка стабільності		Виявлені	T = 3 місяці	T = 6 місяців	T = 9 місяців
Суцільні домішки (% мас./мас.) (n=1) (Сировина- 28602- A1-01)	Неідентифікована домішка	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
	Метод перевірки	0	01	02	03

Фіг. 13

Специфікація для капсул 50/10 мг ксантометилу/тросією СІ

ОПИС ВИПРОБУВАННЯ	КРИТЕРІЙ ВІДПОВІДНОСТІ	
	Інвільвения, Перев. 0	Стабільність, Перев. 01
Опис (Візуальні)	Непрозора капсула білого або майже білого кольору з твердим оболонкою без маркування	Непрозора капсула білого або майже білого кольору з твердим оболонкою без маркування
Вміст вологості за методом КФ (USP <921>, Метод 1a)	Результат в звіт	Результат в звіт
Кількісний склад (%RX) (Concilio-28602-AD)	Ксантометил: 90-110% заявленої вмісту (45-55 мг ксантометилу/капсула)	Ксантометил: 90-110% заявленої вмісту (45-55 мг ксантометилу/капсула)
	Тросією хлорид: 90-110% заявленої вмісту (9-11 мг тросією хлориду/капсула)	Тросією хлорид: 90-110% заявленої вмісту (9-11 мг тросією хлориду/капсула)
Супутні домішки (%RX) <sup>1</sup> (Concilio-28602-AD)	Сполука В, зв'язана з тросією хлоридом: не більше, ніж 0,2%RX	Сполука В, зв'язана з тросією хлоридом: не більше, ніж 0,2%RX
	Сполука А, зв'язана з тросією хлоридом: не більше, ніж 0,2%RX	Сполука А, зв'язана з тросією хлоридом: не більше, ніж 0,2%RX
	Будь-яка окрема неідентифікована домішка: не більше, ніж 0,2%RX	Будь-яка окрема неідентифікована домішка: не більше, ніж 0,2%RX
	Сумарний вміст домішок: не більше, ніж 1,5%RX	Сумарний вміст домішок: не більше, ніж 1,5%RX
Розчинення (Concilio-28602-B)	Ксантометил: не менше, ніж 80% (на 1 заявленій кількості ксантометилу розчиняється за 30 хвилин). Профіль в звіт	Ксантометил: не менше, ніж 80% (на 1 заявленій кількості ксантометилу розчиняється за 30 хвилин). Профіль в звіт
	Тросією хлорид: не менше, ніж 80% (на 1 заявленій кількості тросією хлориду розчиняється за 30 хвилин). Профіль в звіт	Тросією хлорид: не менше, ніж 80% (на 1 заявленій кількості тросією хлориду розчиняється за 30 хвилин). Профіль в звіт
Мікробіологічна чистота <sup>2</sup> (USP <61>, <62>)	Загальна кількість аеробних і анаеробних грибів (TUMC) ≤ 100 КУО/г	Загальна кількість аеробних і анаеробних грибів (TUMC) ≤ 100 КУО/г
	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (TAMC) ≤ 1000 КУО/г	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (TAMC) ≤ 1000 КУО/г
	Escherichia coli: Відсутня	Escherichia coli: Відсутня

Фіг. 14

ОПИС ВИПРОБУВАННЯ	T = 0	25°C/60% RH	
		3 місяці	6 місяців
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використання від час випуску	Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0
Мінімальні критерії прийнятності (TAC/IB)	Так	Так	Так
Опис (Візуальні)	Непрозора капсула майже білого кольору з твердим оболонкою без маркування	Без змін в порівнянні з початком	Без змін в порівнянні з початком
Вміст вологості за методом КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% мв./мв.	2,9	2,7
Кількісний склад (Concilio-28602-AD-B) (n=2)	% заявленої вмісту ксантометилу на ксантометилу/капсула	101,8	101,9
	% заявленої вмісту тросією хлориду на тросією хлориду/капсула	98,3	98,3
	Метод перевірки	81	82
	Метод перевірки	81	82
Супутні домішки (%RX) <sup>1</sup> (Concilio-28602-AD-B) (n=2)	Сполука В, зв'язана з тросією хлоридом	Не виявлено	Не виявлено
	Сполука А, зв'язана з тросією хлоридом	Не виявлено	Не виявлено
	Неідентифікована домішка (квантитатив. RRT 0,21) <sup>2</sup>	0,13	0,14
	Неідентифікована домішка (квантитатив. RRT 1,09) <sup>2</sup>	0,17	0,20
	Сумарний вміст домішок	0,30	0,34
	Метод перевірки	81	82

Фіг. 15

ЗВЕРТАННЯ		T = 0	30°C / 65% ВВ	
ОПИС ВИПРОБУВАННЯ			6 місяців	
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0	
Відповідає критеріям прийнятності (Так/Ні)		Так	Так	
Опис (Візуально)		Непрозора капсула майже білого кольору з твердою оболонкою без напруження		
Вміст вологи за методом КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% мас./мас.	2,9	3,0	
Кількісний склад (Caracis-36602-AD-01) (n=2)	% заявленого вмісту квантоміну	101,8	101,5	
	мг квантоміну/капсула	50,9	50,8	
	% заявленого вмісту тропікоchlorиду	98,3	96,4	
	мг тропікоchlorиду/капсула	19,7	19,3	
Сумарні домішки (% РК) <sup>a</sup> (Caracis-36602-AD-01) (n=2)	Метод перевірки	01	03	
	Сполука В, зв'язана з тропікоchlorидом	Не виявлено	Не виявлено	
	Сполука А, зв'язана з тропікоchlorидом	Не виявлено	Не виявлено	
	Неідентифікована домішка (квантоміни RRT 0,23) <sup>b, c</sup>	0,13	0,14	
	Неідентифікована домішка (квантоміни RRT 1,09) <sup>b, d</sup>	0,17	0,23	
	Сумарний вміст домішок	0,30	0,37	
	Метод перевірки	01	03	

Фіг. 16

ЗВЕРТАННЯ		T = 0	40°C / 75% ВВ	
ОПИС ВИПРОБУВАННЯ			3 місяців	
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0
Відповідає критеріям прийнятності (Так/Ні)		Так	Так	Ні
Опис (Візуально)		Непрозора капсула майже білого кольору з твердою оболонкою без напруження		
Вміст вологи за методом КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% мас./мас.	2,9	2,9	3,1
Кількісний склад (Caracis-36602-AD-01) (n=2)	% заявленого вмісту квантоміну	101,8	101,8	100,9
	мг квантоміну/капсула	50,9	50,9	50,5
	% заявленого вмісту тропікоchlorиду	98,3	98,1	96,2
	мг тропікоchlorиду/капсула	19,7	19,6	19,2
Сумарні домішки (% РК) <sup>a</sup> (Caracis-36602-AD-01) (n=2)	Метод перевірки	01	02	03
	Сполука В, зв'язана з тропікоchlorидом	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
	Сполука А, зв'язана з тропікоchlorидом	Не виявлено	<0,1	0,14
	Неідентифікована домішка (квантоміни RRT 0,23) <sup>b, d</sup>	0,13	0,14	0,14
	Неідентифікована домішка (квантоміни RRT 1,09) <sup>b, e</sup>	0,17	0,20	0,26 <sup>e</sup>
	Сумарний вміст домішок	0,30	0,33	0,54
	Метод перевірки	01	03	03

Фіг. 17

ЗЕРКАЛНИЙ ОБ'ЄКТ ВИПРОБУВАННЯ		T = 0		25°C / 60% ВВ			
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використання від час аналізу		Стабільність, Перев. 0		3 місяці		6 місяців	
Відповідні критеріям прийнятності (Гам/Ні)		Гам		Гам		Гам	
Розчинення (%РХ) ( <i>Clostridia</i> -28602-B-01) (n=6) (990 мл 0,1N HCl, методика змішання при 50 об/хв)	Ксаномелін Час (хв)	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10	34	0-66	27	11-66	29	0-71
	20	89	61-97	94	85-101	77	66-97
	(Кл. = 80%) 30	100	88-103	102	99-105	98	88-102
	45	103	98-106	103	99-105	102	98-107
	Троєтін хлорид Час (хв)	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10	30	0-63	26	11-63	29	0-66
	20	86	70-95	90	83-93	73	62-92
	(Кл. = 80%) 30	97	91-103	96	94-99	94	87-99
	45	100	97-103	97	94-100	98	95-101
Метод перевірки		01		01		01	
Мікробіологічна чистота <sup>8</sup> USP <61>, <62>	Загальна кількість дріжджових і цилевих грибів (TUMC) ≤ 100 КУО/г	<50 КУО/г		н/д		н/д	
	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (TAMC) ≤ 1000 КУО/г	<500 КУО/г		н/д		н/д	
	<i>Escherichia coli</i> : Відсутня	Відсутня		н/д		н/д	

Фіг. 18

ЗЕРКАЛНИЙ ОБ'ЄКТ ВИПРОБУВАННЯ		T = 0		30°C / 65% ВВ			
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використання від час аналізу		Стабільність, Перев. 0		6 місяців			
Відповідні критеріям прийнятності (Гам/Ні)		Гам		Гам			
Розчинення (%РХ) ( <i>Clostridia</i> -28602-B-01) (n=6) (990 мл 0,1N HCl, методика змішання при 50 об/хв)	Ксаномелін Час (хв)	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10	34	0-66	27	6-48	29	0-71
	20	89	61-97	78	60-99	77	66-97
	(Кл. = 80%) 30	100	88-103	94	83-103	98	88-102
	45	103	99-106	98	91-103	102	98-107
	Троєтін хлорид Час (хв)	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10	30	0-63	29	6-49	29	0-66
	20	86	70-95	80	65-101	73	62-92
	(Кл. = 80%) 30	97	91-103	95	91-103	94	87-99
	45	100	97-103	99	95-103	98	95-101
Метод перевірки		01		01		01	
Мікробіологічна чистота <sup>8</sup> USP <61>, <62>	Загальна кількість дріжджових і цилевих грибів (TUMC) ≤ 100 КУО/г	<50 КУО/г		н/д		н/д	
	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (TAMC) ≤ 1000 КУО/г	<500 КУО/г		н/д		н/д	
	<i>Escherichia coli</i> : Відсутня	Відсутня		н/д		н/д	

Фіг. 19

ІБЕРІАНІЯ ОПНС ВІНПРІФУВАНІЯ		T = 0		ФРС/75% ВВ			
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використання після час аналізу		Стабільність, Перев. 0		3 місяці		6 місяці	
Відомі критерії прийнятності (Таб/Нв)		Таб		Таб		Нв	
Розчинення (%РХ) (X-omegin-28602-B-01) n=6 (900 мг в 15 ІВТ, зовнішня міцність при 50 об/хв)	Квантитативне Час (хв)	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
		10	34	0-66	27	1-59	32
	20	89	64-97	89	70-99	94	73-101
	(Кіт. ~80%) 30	100	88-100	97	87-103	99	91-102
	45	100	99-106	99	95-103	100	97-102
Тривале клонінг Час (хв)	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	
	10	38	0-63	26	2-59	28	0-85
	20	86	70-95	88	75-96	93	79-98
	(Кіт. ~80%) 30	97	91-103	94	87-98	98	96-101
	45	100	97-103	98	92-98	99	98-101
Метод перевірки		01		01		01	
Мікробіологічна чистота* CSP <81>, <82>	Загальна кількість дріждійових і плісневих грибів (ТУМС) ≤ 100 КУО/г		<50 КУО/г		0/1		0/1
	Загальна кількість бактеріальних мікроорганізмів (ТАМС) ≤ 1000 КУО/г		<500 КУО/г		0/1		0/1
	Escherichia coli: Відсутня		Відсутня		0/1		0/1

Фіг. 20

Профіль сукупних домішок АФІ ксаномаліну для капсул 50/20 мг ксаномаліну/трисенію СІ

Часова точка стабільності		Вихідна	T = 3 місяці	T = 6 місяців
Сукупні домішки (% мас./мас.) (n=1) (Carealis-28602-AD-01)	Неідентифікована домішка (RRT 0,24)	0,14	0,14	0,14
	Неідентифікована домішка (RRT 1,09)	0,20	0,14	0,18
	Метод перевірки	01	02	03

Фіг. 21

Профіль сукупних домішок АФІ трисенію хлориду для капсул 50/20 мг ксаномаліну/трисенію СІ

Часова точка стабільності		Вихідна	T = 3 місяці	T = 6 місяців
Сукупні домішки (% мас./мас.) (n=1) (Carealis-28602-AD-01)	Неідентифікована домішка	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
	Метод перевірки	01	02	03

Фіг. 22

Специфікація для капсул 50/20 мг ксаномеліну/троспію СІ

ОПИС ВИПРОБУВАННЯ	КРИТЕРІЙ ВІДПОВІДНОСТІ	
	Стабільність, Перев. 0	
Опис (Візуально)	Непрозора капсула білого або майже білого кольору з твердою оболонкою без маркування	
Вміст вологи за методом КФ (USP <921>, Метод 1a)	Результат в звіті	
Кількісний склад (%RX) (Corealis-28602-AD)	Ксаномелін: 90-110% заявленого вмісту (45-55 мг ксаномеліну/капсула)	
	Троспію хлорид: 90-110% заявленого вмісту (18-22 мг троспію хлориду/капсула)	
Супутні домішки (%RX) <sup>a</sup> (Corealis-28602-AD)	Сполука В, зв'язана з троспію хлоридом: не більше, ніж 0,2%RX	
	Сполука А, зв'язана з троспію хлоридом: не більше, ніж 0,2%RX	
	Будь-яка окрема неідентифікована домішка: не більше, ніж 0,2%RX Сумарний вміст домішок: не більше, ніж 1,5%RX	
Розчинення (Corealis-28602-B)	Ксаномелін: не менше, ніж 80% (кіль.) заявленої кількості ксаномеліну розчиняється за 30 хвилин. Профіль в звіті	
	Троспію хлорид: не менше, ніж 80% (кіль.) заявленої кількості троспію хлориду розчиняється за 30 хвилин. Профіль в звіті	
Мікробіологічна чистота <sup>b</sup> (USP <61>, <62>	Загальна кількість дріжджових і цвільових грибів (ТУМС): ≤100 КУО/г	
	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС): ≤1000 КУО/г Escherichia coli: Відсутня	

Фіг. 23

ЗБЕРІГАННЯ		T = 0	25°C/ 60% ВВ	
ОПИС ВИПРОБУВАННЯ			3 місяці	6 місяців
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана від час аналізу		Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0
Відповідає критеріям прийнятності (Так/Ні)		Так	Так	Так
Опис (Візуально)		Непрозора капсула майже білого кольору з твердою оболонкою без маркування	Без змін в порівнянні з початком	Без змін в порівнянні з початком
Вміст вологи за методом КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% макс./мин.	2,4	2,3	1,8
Кількісний склад (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% заявленого вмісту ксаномеліну мг ксаномеліну/капсула	102,0	104,6	103,7
	% заявленого вмісту троспію хлориду мг троспію хлориду/капсула	95,9	98,7	97,0
	Метод перевірки	9,6	9,9	9,8
		01	02	03
Супутні домішки (%RX) <sup>a</sup> (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Сполука В, зв'язана з троспію хлоридом	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
	Сполука А, зв'язана з троспію хлоридом	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
	Неідентифікована домішка (ксаномелін RRT 0,24) <sup>b</sup>	0,15	0,14	0,14
	Неідентифікована домішка (ксаномелін RRT 1,10) <sup>b</sup>	0,15	0,13	0,20
	Сумарний вміст домішок Метод перевірки	0,30	0,27	0,34
		01	02	03

Фіг. 24

ЗБЕРІГАННЯ		T = 0	30°C / 65% RH	
СНІС: ВПРИБУВАННЯ			6 місяців	
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0	
Відповідає критеріям приймання (Так/Ні)		Так	Так	
Опис (Витрати)		Непротвора капсула майже білого кольору з твердим оболонкою без маркування	Без змін в порівнянні з вихідними	
Вміст вологи за методом КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=2)	% мас./мас.	2,4	2,2	
Кількісний склад (Corrosin-28602-AD-01) (n=2)	% заявленого вмісту квантитативно	102,0	102,0	
	мг квантитативно/капсула	76,3	77,1	
	% заявленого вмісту трієтної хлориду	95,9	96,0	
	мг трієтної хлориду/капсула	9,6	9,6	
	Метод перевірки	01	03	
Сумарні домішки (%RX) <sup>a</sup> (Corrosin-28602-AD-01) (n=2)	Сполука В, зв'язана з трієтної хлоридом	Не виявлено	Не виявлено	
	Сполука А, зв'язана з трієтної хлоридом	Не виявлено	Не виявлено	
	Неідентифікована домішка (еквівалент RRT 0,24) <sup>b</sup>	0,15	0,14	
	Неідентифікована домішка (еквівалент RRT 1,10) <sup>b</sup>	0,15	0,24	
	Сумарний вміст домішок	0,30	0,38	
	Метод перевірки	01	03	

Fig. 25

ЗБЕРІГАННЯ		T = 0	40°C / 75% RH	
СНІС: ВПРИБУВАННЯ			6 місяців	
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0
Відповідає критеріям приймання (Так/Ні)		Так	Так	Ні
Опис (Витрати)		Непротвора капсула майже білого кольору з твердим оболонкою без маркування	Без змін в порівнянні з вихідними	Без змін в порівнянні з вихідними
Вміст вологи за методом КФ (USP <921>, Метод 1a) (n=3)	% мас./мас.	2,4	2,3	2,3
Кількісний склад (Corrosin-28602-AD-01) (n=2)	% заявленого вмісту квантитативно	102,0	103,3 <sup>a</sup>	101,8
	мг квантитативно/капсула	76,5	77,8 <sup>a</sup>	76,3
	% заявленого вмісту трієтної хлориду	95,9	94,7 <sup>a</sup>	94,3
	мг трієтної хлориду/капсула	9,6	9,0 <sup>a</sup>	9,4
	Метод перевірки	01	02	03
Сумарні домішки (%RX) <sup>a</sup> (Corrosin-28602-AD-01) (n=2)	Сполука В, зв'язана з трієтної хлоридом	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
	Сполука А, зв'язана з трієтної хлоридом	Не виявлено	<0,1	0,16
	Неідентифікована домішка (еквівалент RRT 0,24) <sup>b</sup>	0,15	0,14	0,14
	Неідентифікована домішка (еквівалент RRT 1,10) <sup>b</sup>	0,15	0,20	0,25 <sup>b</sup>
	Сумарний вміст домішок	0,30	0,34	0,56
	Метод перевірки	01	02	03

Fig. 26

ЗЕРНІ АННИ ОПИС ВПРОВАДУВАННЯ		T = 0		25% / 60% НВ				
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використання під час аналізу		Стабільність, Перев. 8		3 місяці		6 місяців		
Відповідні критерії прийнятності (Гас/Нв)		Гас		Гас		Гас		
Розчинення (%РХ) (Сторінка 28602-В-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, допоміжна кількість при 20 об/хв)	Квантитативні Час (хв)		%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10		30	11-53	34	2-73	30	2-40
	20		87	79-98	89	68-103	87	81-103
	(Kia = 80%) 30		101	99-103	100	95-107	103	97-105
	45		103	103-103	103	99-107	103	103-105
	Тривалість дзерка Час (хв)		%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10		28	12-47	34	2-64	18	2-23
	20		84	74-91	86	70-100	93	84-104
	(Kia = 80%) 30		98	93-103	94	88-104	100	95-107
	45		102	95-105	96	91-104	101	95-108
Мета перевірки		01		01		01		
Мікробіологічна чистота <sup>9</sup> (SP <61>, <62>)	Загальна кількість дріждзівних і плісневих грибів (ТУМС): ≤100 КУО/г		<50 КУО/г		н/д		н/д	
	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС): ≤1000 КУО/г		<500 КУО/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Відсутня		Відсутня		н/д		н/д	

Фіг. 27

ЗЕРНІ АННИ ОПИС ВПРОВАДУВАННЯ		T = 0		25% / 60% НВ				
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використання під час аналізу		Стабільність, Перев. 9		6 місяців				
Відповідні критерії прийнятності (Гас/Нв)		Гас		Гас				
Розчинення (%РХ) (Сторінка 28602-В-01) (n=6) (900 мл 0,1N HCl, допоміжна кількість при 20 об/хв)	Квантитативні Час (хв)		%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10		30	11-53	24	0-48		
	20		87	79-98	93	86-101		
	(Kia = 80%) 30		101	99-103	102	101-103		
	45		104	103-105	103	103-104		
	Тривалість дзерка Час (хв)		%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10		28	12-47	23	0-44		
	20		84	74-91	91	87-94		
	(Kia = 80%) 30		98	93-103	99	96-106		
	45		102	95-105	99	96-107		
Мета перевірки		01		01		01		
Мікробіологічна чистота <sup>9</sup> (SP <61>, <62>)	Загальна кількість дріждзівних і плісневих грибів (ТУМС): ≤100 КУО/г		<50 КУО/г		н/д		н/д	
	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС): ≤1000 КУО/г		<500 КУО/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Відсутня		Відсутня		н/д		н/д	

Фіг. 28

ЗВЕРНЕННЯ ОПИС ВИПРОБУВАННЯ		T = 0		ФРГ/ 75% НН			
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перев. 8		3 місяці		6 місяців	
Варіаційне критеріум прийнятності (Тас/Нн)		Тас		Тас		Нн	
Розчинення (%РХ) (Corealis-28602-8-01) (n=6) (900 мг 0,1N HCl, концентрація мікроскопа при 50 об/хв)	Квантовий	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ*	Діапазон*
	Час (хв)						
	10	30	11-53	30	24-56	26	5-58
	20	87	79-98	95	81-102	85	85-100
	(Кв. = 90%) 30	103	99-103	103	99-106	97	96-104
	42	104	102-105	104	103-106	100	95-104
Тривалість клонінг	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ*	Діапазон*	
Час (хв)							
10	26	12-47	26	19-48	24	2-51	
20	84	74-91	91	80-99	85	84-102	
(Кв. = 90%) 30	98	93-103	98	94-104	94	94-103	
42	102	93-105	99	93-105	97	89-104	
Метод перевірки		01		01		01	
Загальна кількість дріждиєвих і плісневих грибів (ТУМС) ≤ 100 КУФ/г		<30 КУФ/г		нд		нд	
Загальна кількість аеробних мікрорганізмів (ТАМС) ≤ 1000 КУФ/г		<500 КУФ/г		нд		нд	
Escherichia coli: Відсутня		Відсутня		нд		нд	

Фіг. 29

Профіль сукупних домішок АФІ кезомеліну для капсул 75/10 мг кезомеліну/троепіно СІ

Часова точка стабільності		Вихідна	T = 3 місяці	T = 6 місяців
Сукупні домішки (% мас./мас.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неідентифікована домішка (RRT 0,23)	0,14	0,14	0,14
	Неідентифікована домішка (RRT 1,09)	0,20	0,14	0,21
	Метод перевірки	01	02	03

Фіг. 30

Профіль сукупних домішок АФІ троепіно хлориду для капсул 75/10 мг кезомеліну/троепіно СІ

Часова точка стабільності		Вихідна	T = 3 місяці	T = 6 місяців
Сукупні домішки (% мас./мас.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неідентифікована домішка	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
	Метод перевірки	01	02	03

Фіг. 31

Специфікація для капсул 75/10 мг ксаномеліну/троспію Cl

ОПИС ВНПРОБУВАННЯ	КРИТЕРІЙ ВІДПОВІДНОСТІ	
	Стабільність, Перев. 0	
Опис (Візуально)	Непрозора капсула білого або майже білого кольору з твердою оболонкою без маркування	
Вміст вологи за методом КФ (USP <921>, Метод 1a)	Результат в звіті	
Кількісний склад (%RX) (Cascalis-28602-AD)	Ксаномелін: 90-110% заявленого вмісту (68-83 мг ксаномеліну/капсула)	
	Троспію хлорид: 90-110% заявленого вмісту (9-11 мг троспію хлориду/капсула)	
Сувутні домішки (%RX) <sup>4</sup> (Cascalis-28602-AD)	Сполука В, зв'язана з троспію хлоридом: не більше, ніж 0,2%RX	
	Сполука А, зв'язана з троспію хлоридом: не більше, ніж 0,2%RX	
	Будь-яка окрема неідентифікована домішка: не більше, ніж 0,2%RX Сумарний вміст домішок: не більше, ніж 1,5%RX	
Розчинення (Cascalis-28602-B)	Ксаномелін: не менше, ніж 80% (кіль.) заявленої кількості ксаномеліну розчиняється за 30 хвилин. Профіль в звіті	
	Троспію хлорид: не менше, ніж 80% (кіль.) заявленої кількості троспію хлориду розчиняється за 30 хвилин. Профіль в звіті	
Мікробіологічна чистота <sup>6</sup> (USP <61>, <62>	Загальна кількість дріжджових і цвілевих грибів (ТУМС): ≤100 КУО/г	
	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС): ≤1000 КУО/г Escherichia coli: Відсутня	

Фіг. 32

ОПИС ВНПРОБУВАННЯ	Т > 0	25°C/60% ВВ					
		Стабільність, Перев. 0		3 місяці		6 місяців	
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу	Стабільність, Перев. 0	Стабільність, Перев. 0		Стабільність, Перев. 0		Стабільність, Перев. 0	
Відповісти критеріям прийнятності (Так/Ні)	Так	Так		Так		Так	
Розчинення (%RX) (Cascalis-28602-B-01) (n=6) 0,90 до 0,15 ІКГ, оптимальна кількість при 30 об/хв	Ксаномелін Чис (20)	%RX	Діапазон	%RX	Діапазон	%RX	Діапазон
	10	27	7-69	41	7-84	26	10-88
	20	86	74-99	98	94-103	93	89-101
	(Кіль. >80%) 30	98	86-104	103	101-105	103	103-107
	45	101	91-103	103	102-105	106	105-108
	Троспію хлорид Чис (20)	%RX	Діапазон	%RX	Діапазон	%RX	Діапазон
	10	26	7-63	35	5-82	22	9-39
	20	84	75-93	92	86-97	91	87-93
	(Кіль. >80%) 30	96	89-101	96	92-100	100	97-103
	45	99	93-102	96	93-100	101	97-104
Метод перевірки		01		01		01	
Мікробіологічна чистота <sup>6</sup> (USP <61>, <62>	Загальна кількість дріжджових і цвілевих грибів (ТУМС) ≤100 КУО/г	<30 КУО/г		н/д		н/д	
	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) ≤1000 КУО/г	<300 КУО/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Відсутня	Відсутня		н/д		н/д	

Фіг. 33

ЗЕРНАНИЙ ОПИС ВИПРОБУВАННЯ		T = 0		30°C / 65% ВВ	
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перем. 0		Стабільність, Перем. 0	
Відповідні критеріям прийнятності (Так/Ні)		Так		Так	
Розчинення (%РХ) (Corradis-28602-B-01) (n=6) (300 мг / 10 АСЛ, потімчас мішалося при 50 об/хв)	Ксантогенін % (с/с)	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10	27	7-69	16	5-46
	20	86	34-99	85	76-89
	(Кан. = 80%) 30	98	86-100	99	96-101
	45	101	91-105	103	99-105
	Тростиня хлорова % (с/с)	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	10	26	7-63	12	5-34
	20	84	75-93	81	77-85
	(Кан. = 80%) 30	96	89-101	94	92-96
	45	99	93-102	97	95-100
Мікробіологічна чистота <sup>9</sup> (LSP <61>, <62>)	Метод перевірки	01		01	
	Загальна кількість дріжджових і цвілевих грибів (ТУМС): ≤100 КУО/г	<50 КУО/г		н/д	
	Загальна кількість бактеріальних мікроорганізмів (ТАМС): ≤1000 КУО/г	<500 КУО/г		н/д	
	Escherichia coli: Відсутня	Відсутня		н/д	

Фіг. 34

ЗЕРНАНИЙ ОПИС ВИПРОБУВАННЯ		T = 0		40°C / 75% ВВ	
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перем. 0		Стабільність, Перем. 0	
Відповідні критеріям прийнятності (Так/Ні)		Так		Ні	
Опис (Візуальний)		Непроточна випічка майже білого кольору з твердим обличчям без мармурованості		Без змін в порівнянні з випічками	
Вміст вологи за методом КФ (LSP <92>, Аномалі 1a) (n=3)	% мас./мас.	2,9	3,1	2,8	
Кількісний вміст (Corradis-28602-AD-01) (n=2)	% задоволеного вмісту ксантогеніну	102,1	102,8	102,9	
	не задоволеного вмісту	76,5	77,1	77,2	
	% задоволеного вмісту тростині хлорова	94,6	101,3	95,4	
	не задоволеного вмісту	18,9	20,3	19,1	
Метод перевірки		01		03	
Суттєві домішки (%РХ) <sup>10</sup> (Corradis-28602-AD-01) (n=2)	Синька В, зі зміни з тростині хлорова	Не виявлено		Не виявлено	
	Синька А, зі зміни з тростині хлорова	Не виявлено		0,14	
	Неідентифікована домішка (ксантогенін ВРТ 0,24) <sup>11</sup>	0,15	0,14	0,14	
	Неідентифікована домішка (ксантогенін ВРТ 1,16) <sup>12</sup>	0,18	0,21	0,27 <sup>6</sup>	
	Сухарний вміст домішки	0,32	0,33	0,33	
Метод перевірки		01		02	

Фіг. 35

ЗЕРІГАННЯ		T = 0		25°C/ 60% ВВ			
ОПИС ВПРОбУВАННЯ		Стабільність, Перев. 0		3 місяці		6 місяців	
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перев. 0		Стабільність, Перев. 0		Стабільність, Перев. 0	
Відповідні критеріям прийнятності (Тас/Ні)		Так		Так		Так	
Розчинення (%РХ) (Сторінка-28602-В-01) (n=6) (900 мл 0,1% ІКСІ, концентрація мікробів при 30 об/хв)	Кейнометин	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	Час (хв)						
	10	27	7-69	41	7-94	26	10-48
	30	86	74-99	98	84-103	95	89-101
	(Кін.-80%) 30	98	86-104	103	101-105	105	105-107
	45	101	91-105	103	103-103	106	105-108
	Триетин хлорид	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	Час (хв)						
	10	26	7-65	35	5-82	23	9-39
	30	84	75-93	92	86-97	91	87-93
(Кін.-80%) 30	96	89-101	96	92-100	100	97-101	
45	99	93-102	96	93-100	101	97-104	
	Метод перевірки		01		01		01
Мікробіологічна чистота <sup>В</sup> USP <61>, <62>	Загальна кількість дріжджових і цвілевих грибів (ТУМС): ≤100 КУО/г	<50 КУО/г		н/д		н/д	
	Загальна кількість вербових мікроорганізмів (ТАМС): ≤1000 КУО/г	<500 КУО/г		н/д		н/д	
	Escherichia coli: Відсутня	Відсутня		н/д		н/д	

Фіг. 36

ЗЕРІГАННЯ		T = 0		30°C/ 65% ВВ	
ОПИС ВПРОбУВАННЯ		Стабільність, Перев. 0		6 місяців	
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перев. 0		Стабільність, Перев. 0	
Відповідні критеріям прийнятності (Тас/Ні)		Так		Так	
Розчинення (%РХ) (Сторінка-28602-В-01) (n=6) (900 мл 0,1% ІКСІ, концентрація мікробів при 30 об/хв)	Кейнометин	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	Час (хв)				
	10	27	7-69	16	5-46
	30	86	74-99	85	76-89
	(Кін.-80%) 30	98	86-104	99	96-101
	45	101	91-105	103	99-105
	Триетин хлорид	%РХ	Діапазон	%РХ	Діапазон
	Час (хв)				
	10	26	7-65	12	5-34
	30	84	75-93	81	77-85
(Кін.-80%) 30	96	89-101	94	92-96	
45	99	93-102	97	95-100	
	Метод перевірки		01		01
Мікробіологічна чистота <sup>В</sup> USP <61>, <62>	Загальна кількість дріжджових і цвілевих грибів (ТУМС): ≤100 КУО/г	<50 КУО/г		н/д	
	Загальна кількість вербових мікроорганізмів (ТАМС): ≤1000 КУО/г	<500 КУО/г		н/д	
	Escherichia coli: Відсутня	Відсутня		н/д	

Фіг. 37

МІКРОБІОЛІТИЧНІ СВІДЧЕННЯ		T = 0		40°C / 75% RH				
СПЕЦИФІКАЦІЯ, використана під час аналізу		Стабільність, Перев. 0		3 місяці		6 місяців		
Відповідні критерії прийнятності (Так/Ні)		Так		Так		Ні		
Розчинення (%РХ) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (800 мг 0.1N HCl випускає кількість при 50 об/хв)	Ксеноквін		%		Діапазон <sup>к</sup>		%	
	Час (хв)	%РХ	Діапазон	%РХ <sup>к</sup>	Діапазон <sup>к</sup>	%РХ	Діапазон	
	10	27	7-69	43	22-64	24	11-37	
	20	86	74-99	91	71-100	93	78-100	
	(Кіп ~80%) 30	98	86-104	99	83-103	100	92-100	
	45	101	91-105	100	84-103	102	98-104	
	Тростію хлорид		%		Діапазон <sup>к</sup>		%	
	Час (хв)	%РХ	Діапазон	%РХ <sup>к</sup>	Діапазон <sup>к</sup>	%РХ	Діапазон	
	10	26	7-63	39	18-67	24	9-35	
	20	84	75-93	89	73-100	90	81-96	
(Кіп ~80%) 30	96	89-101	96	90-103	97	92-100		
45	99	93-102	97	93-106	99	94-103		
Метод перевірки		01		01		01		
Мікробіологічна чистота <sup>в</sup> (USP <61>, <62>)	Загальна кількість дріждієвих і цибулкових грибів (ТУМС) ≤ 100 КУС/г		<50 КУС/г		n/a		n/a	
	Загальна кількість аеробних мікрорезивів (ТАМС) ≤ 1000 КУС/г		<500 КУС/г		n/a		n/a	
	Есхеріхія coli, Вібріоніа		Відсутня		n/a		n/a	

Фіг. 38

**Профіль супутніх домішок АФІ ксаномеліну для капсул 75/20 мг ксаномеліну/тростію СІ**

Часова точка стабільності		Вихідна	T = 3 місяці	T = 6 місяців
Супутні домішки (% мас./мас.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неідентифікована домішка (RRT 0.23)	0.14	0.14	0.14
	Неідентифікована домішка (RRT 1.09)	0.20	0.14	0.21
	Метод перевірки	01	02	03

Фіг. 39

**Профіль супутніх домішок АФІ тростію хлориду для капсул 75/20 мг ксаномеліну/тростію СІ**

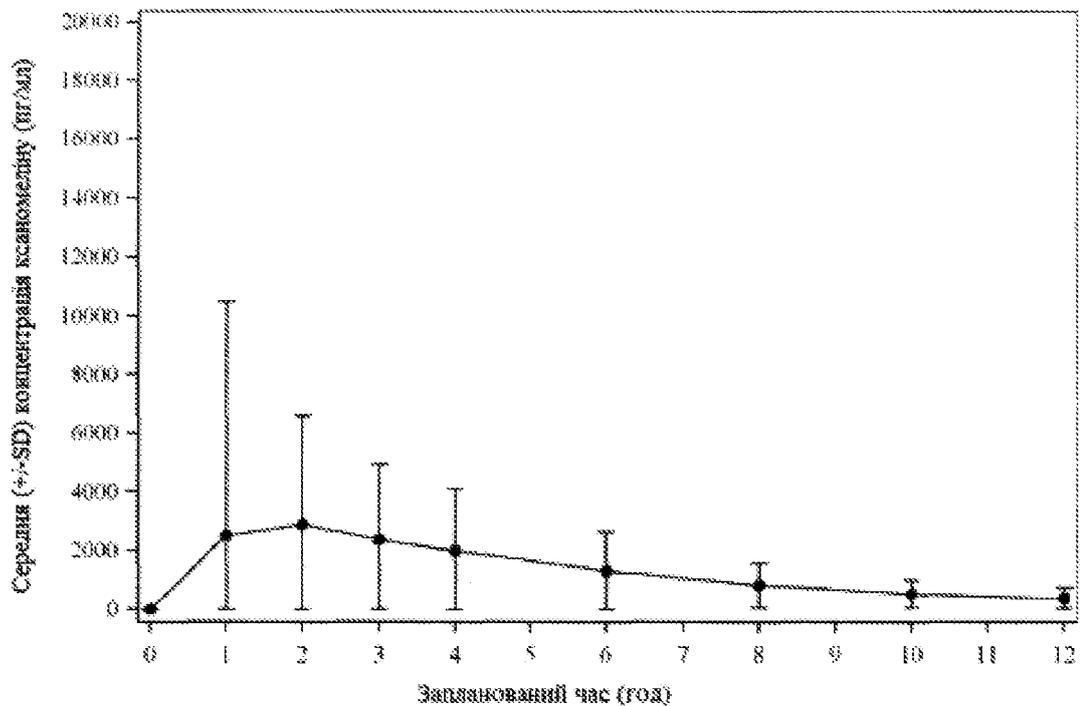
Часова точка стабільності		Вихідна	T = 3 місяці	T = 6 місяців
Супутні домішки (% мас./мас.) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Неідентифікована домішка	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
	Метод перевірки	01	02	03

Фіг. 40

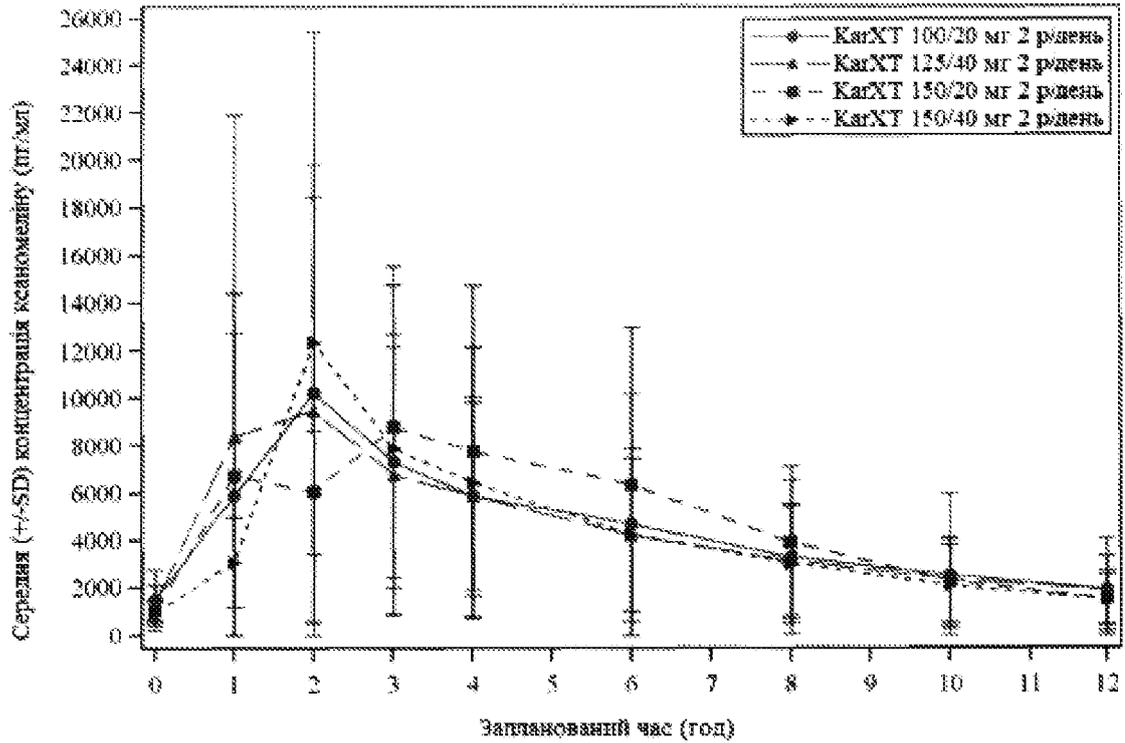
Специфікація для капсул 75/20 мг ксаномеліну/троспію С1

ОПИС ВИПРОБУВАННЯ	КРИТЕРІЙ ВІДПОВІДНОСТІ
	Стабільність, Перев. 0
Опис (Візуально)	Непрозора капсула білого або майже білого кольору з твердою оболонкою без маркування
Вміст вологи за методом КФ (USP <921>, Метод 1a)	Результат в звіті
Кількісний склад (%PX) (Corealis-28602-AD)	Ксаномелін: 90-110% заявленого вмісту (68-83 мг ксаномеліну/капсула)
	Троспію хлорид: 90-110% заявленого вмісту (18-22 мг троспію хлориду/капсула)
Супутні домішки (%PX) <sup>a</sup> (Corealis-28602-AD)	Сполука В, зв'язана з троспію хлоридом: не більше, ніж 0,2%PX
	Сполука А, зв'язана з троспію хлоридом: не більше, ніж 0,2%PX
	Будь-яка окрема неідентифікована домішка: не більше, ніж 0,2%PX
	Сумарний вміст домішок: не більше, ніж 1,5%PX
Розчинення (Corealis-28602-B)	Ксаномелін: не менше, ніж 80% (кіль.) заявленої кількості ксаномеліну розчиняється за 30 хвилин. Профіль в звіті
	Троспію хлорид: не менше, ніж 80% (кіль.) заявленої кількості троспію хлориду розчиняється за 30 хвилин. Профіль в звіті
Мікробіологічна чистота <sup>b</sup> (USP <61>, <62>)	Загальна кількість дріжджових і цвілевих грибів (ТУМС): ≤100 КУО/г
	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС): ≤1000 КУО/г
	Escherichia coli: Відсутня

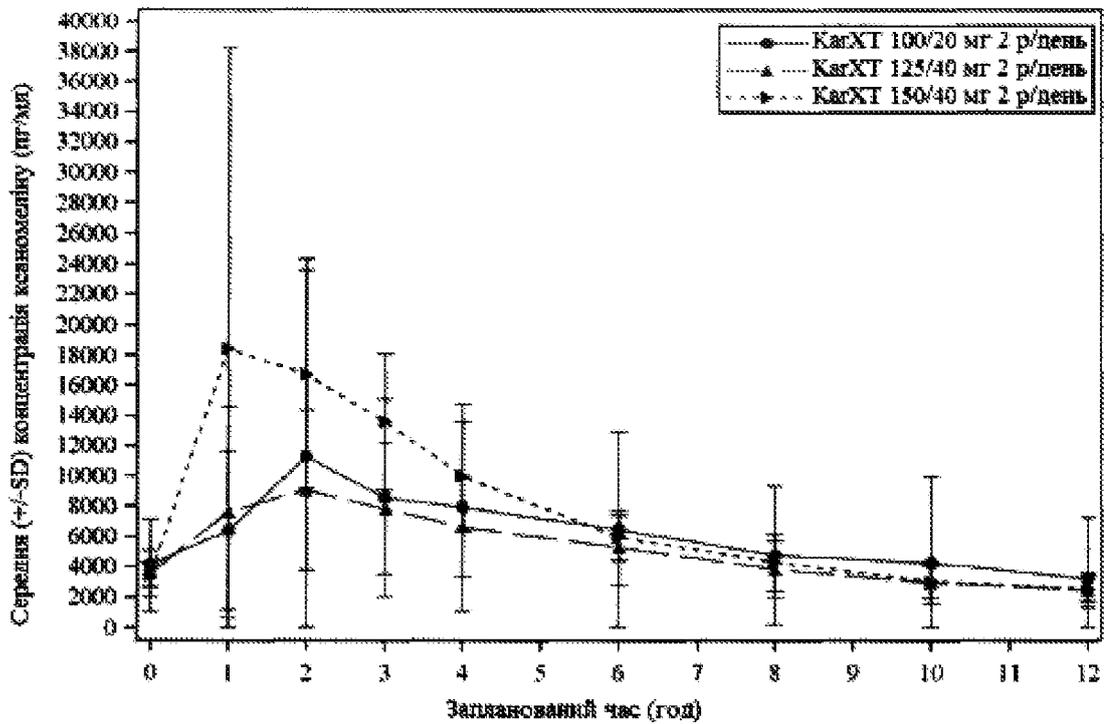
Фіг. 41



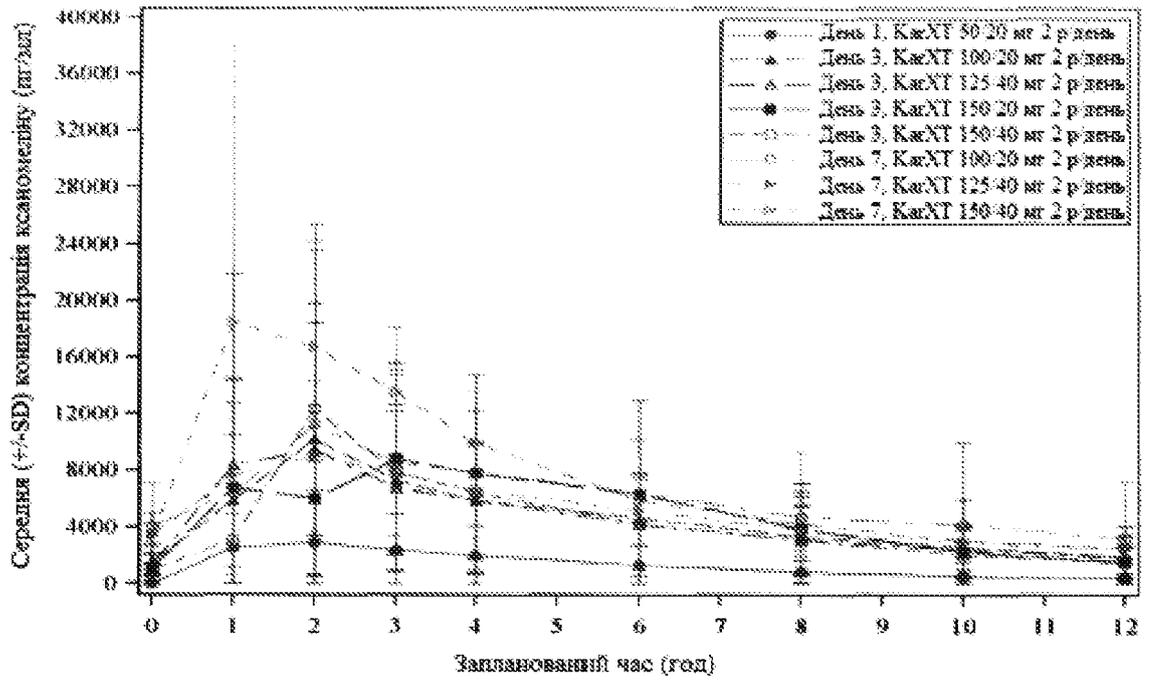
Фіг. 42



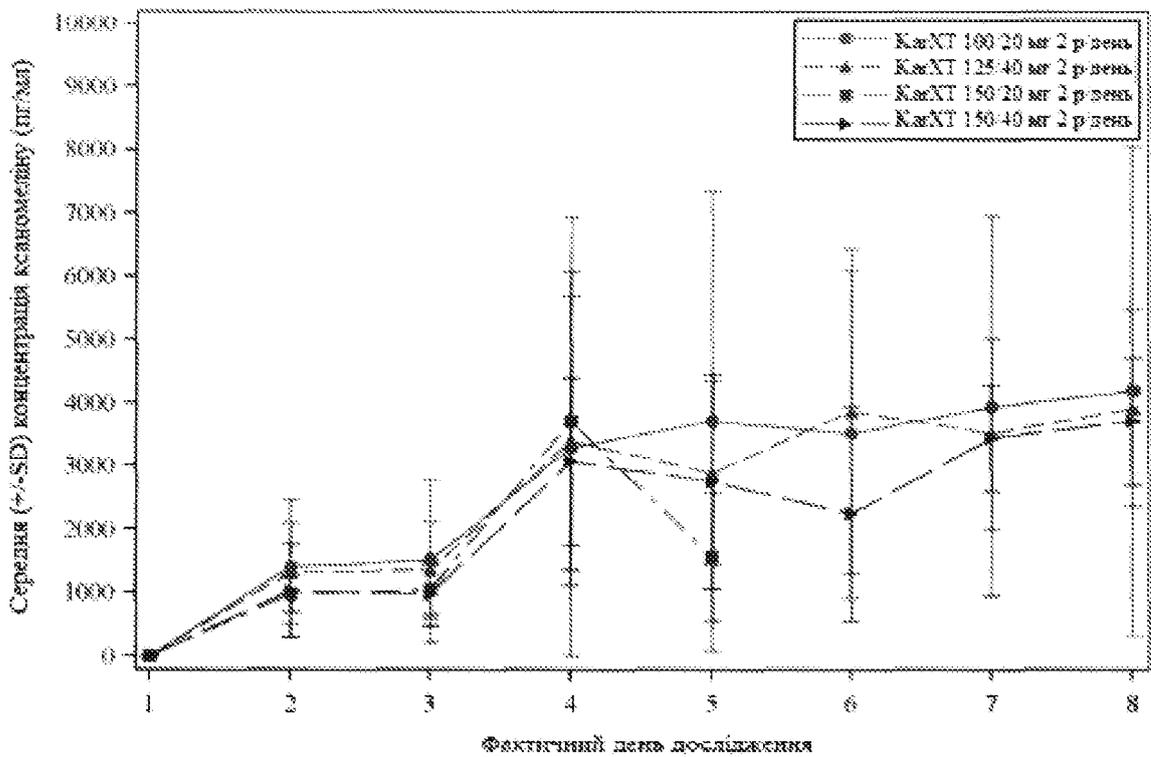
Фіг. 43



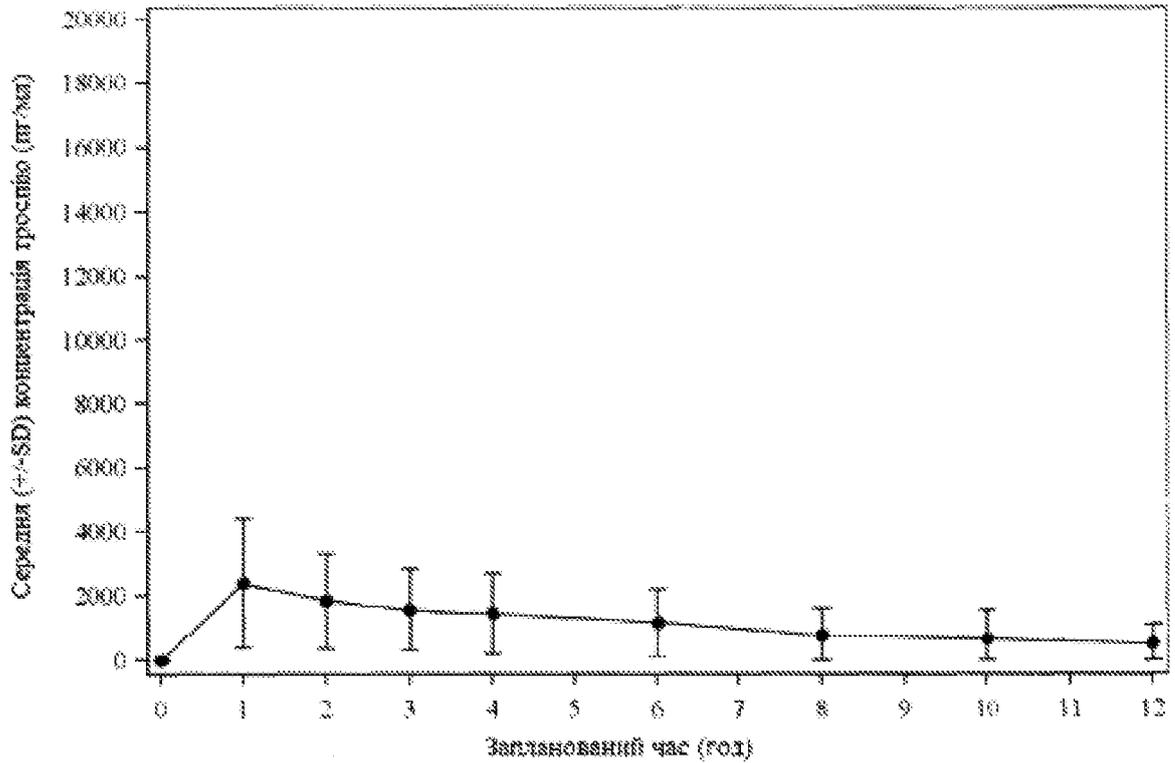
Фіг. 44



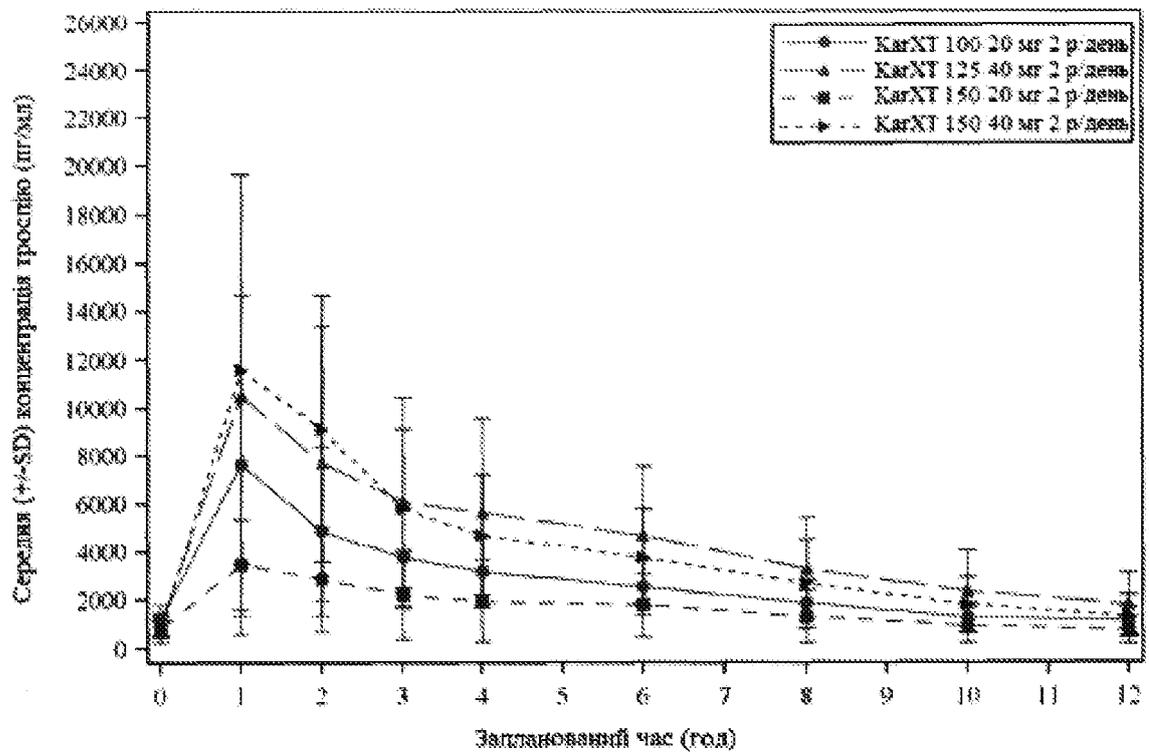
Фіг. 45



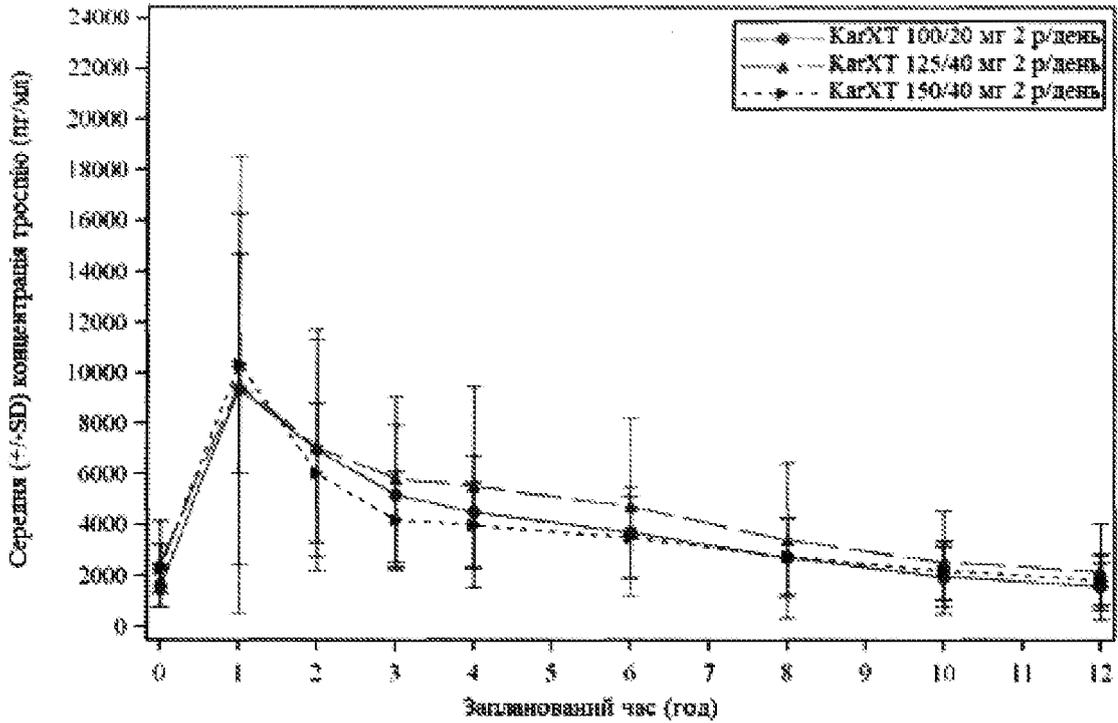
Фіг. 46



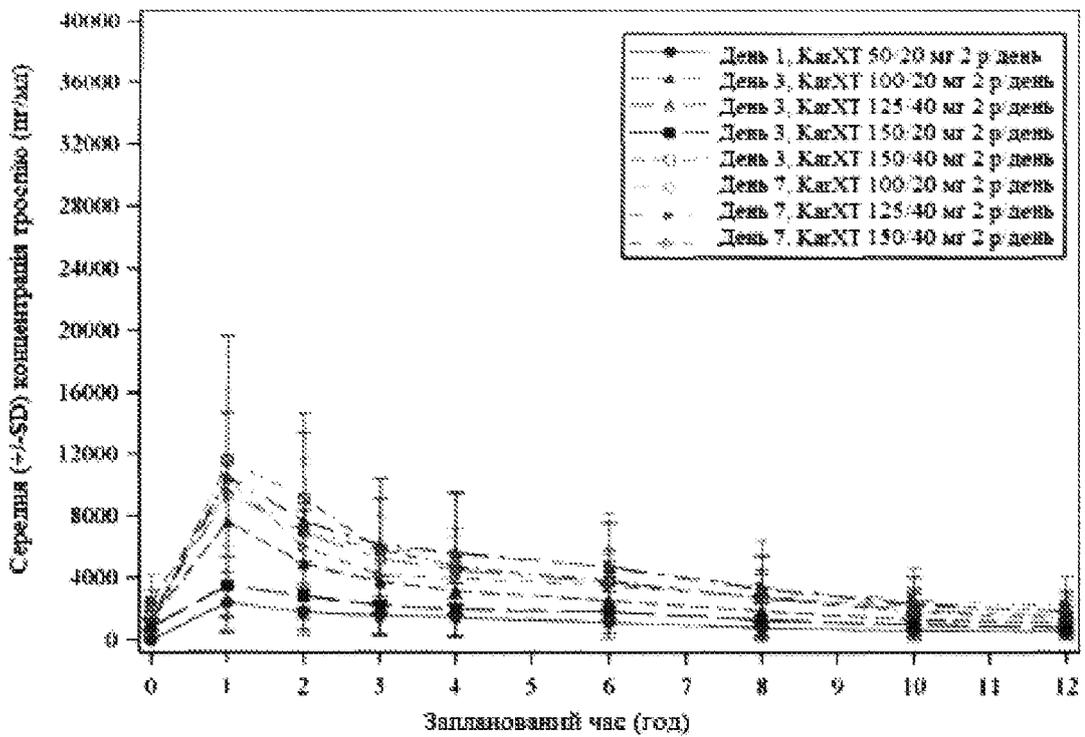
Фиг. 47



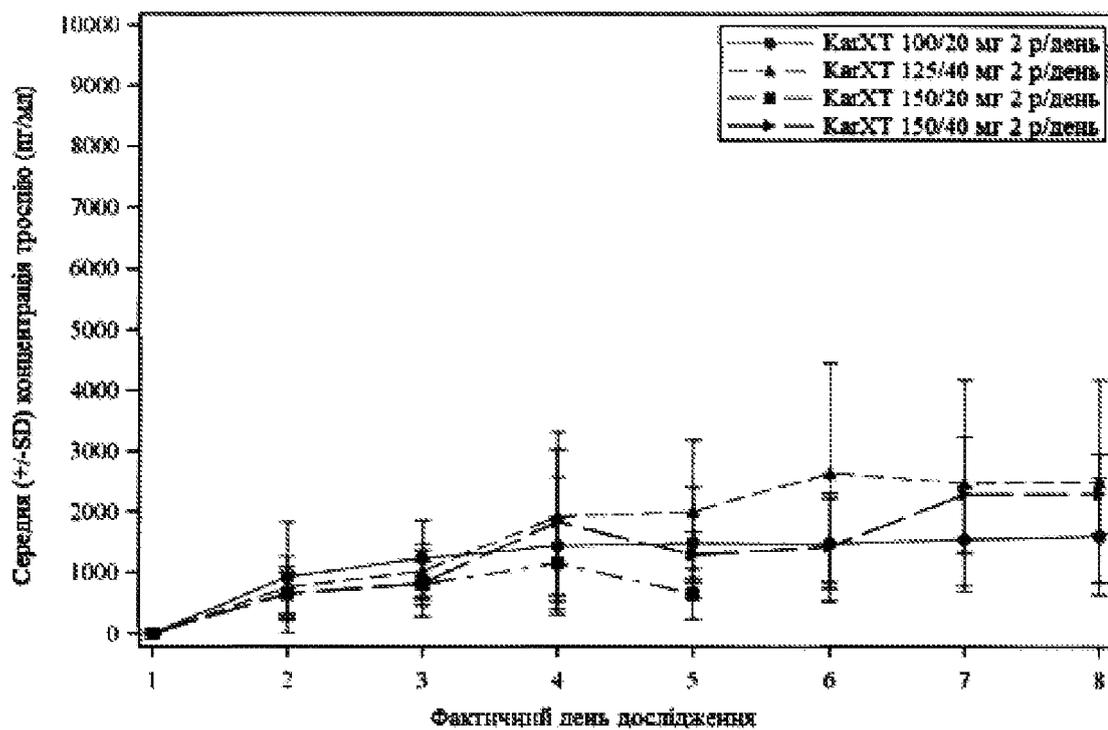
Фиг. 48



Фіг. 49



Фіг. 50



Фіг. 51