



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 127349

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

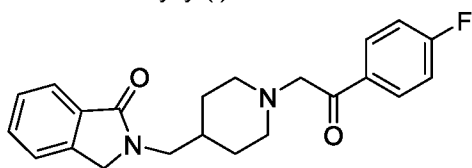
A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2020 00290****(22)** Дата подання заявки: **21.06.2018****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **27.07.2023****(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Парижської конвенції: **62/523,204****(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Парижської конвенції: **21.06.2017****(33)** Код держави-учасниці
Парижської конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **10.08.2020, Бюл.№ 15****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **26.07.2023, Бюл.№ 30****(86)** Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2018/038853,
21.06.2018****(72)** Винахідник(и):**Саоуд Джай (US),
Лутрінгер Ремі (CH),
Вернер Сандра (FR),
Ноель Надін (FR),
Джорджи Еммануель (FR)****(73)** Володілець (володільці):
**МІНЕРВА НЬЮРОСАЄНСИЗ, ІНК.,
1601 Trapelo Road, Suite 284, Waltham,
Massachusetts 02451, United States of
America (US)****(74)** Представник:
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367****(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
US 2016/152597 A1, 02.06.2016
WO 2012/012543 A1, 26.01.2012
SINGH DEEP HUSSAN ET AL. A review on
recent advances of enteric coating // IOSR
JOURNAL OF PHARMACY,
INTERNATIONAL ORGANIZATION OF
SCIENTIFIC RESEARCH, IN. – 01.11.2012. -
Vol. 2. - no. 6. – P. 5 - 11
S. KAMEL. Pharmaceutical significance of
cellulose: A review // EXPRESS POLYMER
LETTERS. – 01.01.2008. - Vol. 2. - no. 11. –
P. 758 - 778**(54) КИШКОВОРОЗЧИННА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ****(57) Реферат:**

Винахід стосується кишковорозчинної лікарської форми з контрольованим вивільненням, що містить сполуку (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват. Лікарські форми корисні для зниження ризику пролонгації QT у суб'єкта і для лікування розладу у суб'єкта, що потребує цього, наприклад у суб'єкта з діагнозом шизофренія, наприклад при лікуванні негативних симптомів у

UA 127349 C2

суб'єкта з діагнозом шизофренія, що має генотип CYP2D6 EM.

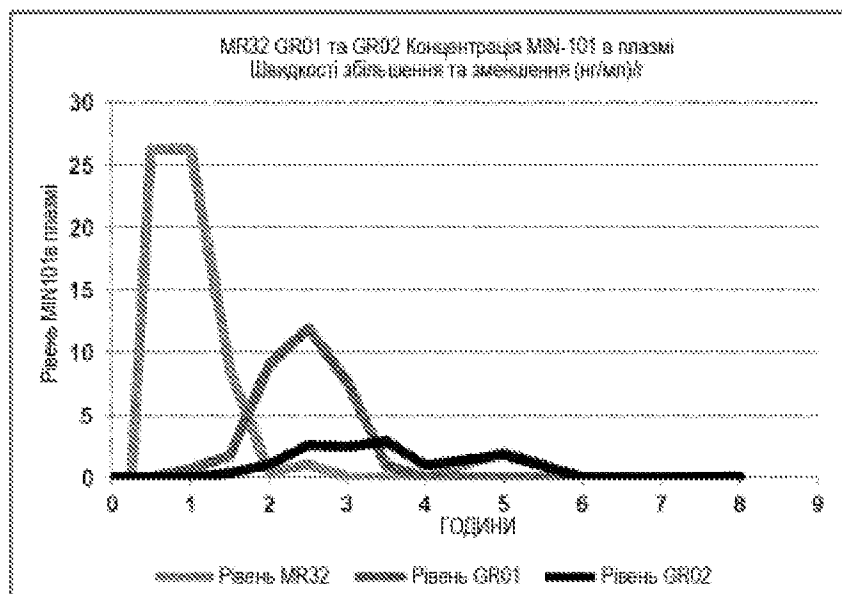


Fig. 8

СПОРІДНЕННІ ЗАЯВКИ

Дана заявка заявляє пріоритет і перевагу за попередньою заявкою США № 62/523204, що подана 21 червня 2017 року. Вміст заявки включено в даний документ за допомогою посилання у всій її повноті.

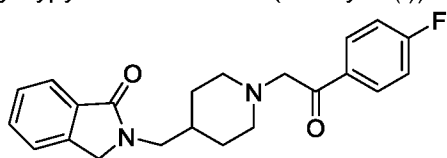
5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід в цілому відноситься до кишковорозчинних (GR) лікарських форм для перорального застосування з контрольованим вивільненням (CR), які знижують ризик пролонгації інтервалу QT у пацієнтів, які отримують лікування приймаючи сполуку, позначену як 1H-ізоіндол-1-он, 2-[[1-[2-(4-флуорофеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро-, гідрохлорид, гідрат (1:1:2) і використання даних лікарських форм для лікування шизофренії і інших захворювань.

10 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Інтервал QT являє собою вимір тривалості деполяризації і реполяризації шлуночків серця. Пролонгація інтервалу QT, яка називається пролонгацією QT, може призвести до збільшення ризику шлуночкових аритмій, включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу "пірует" (TdP). Оскільки було показано, що ряд лікарських засобів викликає пролонгацію QT, розробка нових лікарських засобів зазвичай включає оцінку їх потенціалу до пролонгації QT.

Minerva Neurosciences, Inc. (Уолтем, Массачусетс) розробляє новий досліджуваний лікарський засіб гідрохлорид ролуперідона з кодовою назвою MIN-101 для лікування негативних симптомів у пацієнтів зі шизофренією. Активний інгредієнт в MIN-101 (що раніше називався як CYR-101 і MT-210) має хімічну назву 1H-ізоіндол-1-он, 2-[[1-[2-(4-флуорофеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро-, гідрохлорид, гідрат (1:1:2). Формула I нижче демонструє структуру вільної основи (Сполука (I)):



(I).

Як розкрито в патенті США № 9458130, зміст якого повністю включено в даний опис, спостерігалася пролонгація QT у пацієнтів, які отримували MIN-101, і, мабуть, це було пов'язано з рівнями Сполуки (I) в плазмі і, більш конкретно, з метаболітом, ідентифікованим як BFB-520. У патенті '130 розкривається той факт, що пролонгація QT, викликана введенням MIN-101, може бути зменшена шляхом введення цього агента в препараті з модифікованим вивільненням (MR), який забезпечує максимальну концентрацію (C_{max}) в плазмі Сполуки (I) і BFB-520 нижче 80 нг/мл і 12 нг/мл відповідно. Однак існує потреба у препараті, який додатково знижує ймовірність пролонгації QT після перорального введення MIN-101 натщесерце або після їжі, при збереженні терапевтично ефективного рівня Сполуки (I) протягом інтервалу дозування.

35 СУТЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід оснований, частково, на відкритті того факту, що мінімізація вивільнення Сполуки (I) протягом перших чотирьох годин після перорального введення лікарської форми, що містить Сполуку (I), є ключовим фактором для підтримки низьких рівнів BFB-520 в плазмі.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- і. від близько 2 до близько 200 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольову; та
- ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- і. від близько 2 до близько 200 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольову; та
- ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль плазми для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 4 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- і. від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольову; та
- ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

i. від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольвату; та

ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль у плазмі для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 1 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

i. від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольвату; та

ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль у плазмі для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 1,5 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

i. від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольвату; та

ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль у плазмі для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 2 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

i. від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольвату; та

ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль у плазмі для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 2,5 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

i. від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольвату; та

ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль у плазмі для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 3 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

i. від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольвату; та

ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль у плазмі для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 3,5 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

i. від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольвату; та

ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль плазми для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 4 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), причому кількість Сполуки (I) складає від 4 мг до 8 мг, від 8 мг до 16 мг, від 16 мг до 32 мг, від 32 мг до 40 мг, від 40 мг до 64 мг, від 64 мг до 80 мг або від 80 мг до 100 мг.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), причому кількість Сполуки (I) складає 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг або 100 мг.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), причому кількість Сполуки (I) складає 4 мг, 8 мг, 16 мг, 24 мг, 32 мг, 40 мг, 64 мг, 80 мг, 96 мг або 100 мг.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з 5 контрольованим вивільненням, яка містить:

- i. близько 32 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятої солі, і/або сольову; та
- ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- i. близько 32 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятої солі, і/або сольову; та
- ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

15 причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль плазми для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 4 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- i. близько 64 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятої солі, і/або сольову; та
- ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- i. близько 64 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості її фармацевтично прийнятої солі, і/або сольову; та
- ii. щонайменше один агент, що контролює вивільнення;

причому лікарська форма дає, при пероральному введенні суб'єкту, фармакокінетичний профіль плазми для Сполуки (I), який включає T_{max} від близько 4 год. до близько 22 год.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 32 мг, а $AUC_{0-4\text{ год}}$ Сполуки (I) менш ніж близько 68 год.*нг/мл.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 32 мг, а C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 16 нг/мл.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 32 мг, а $C_{\max}$ Сполуки (I) менш ніж близько 17 нг/мл.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 32 мг, а $C_{\max}$ Сполуки (I) менш ніж близько 18 нг/мл.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з 45 контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 32 мг, а $C_{\max}$ Сполуки (I) менш ніж близько 19 нг/мл.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 32 мг, а $C_{\max}$ Сполуки (I) менш ніж близько 20 нг/мл.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 32 мг, а $C_{\max}$ Сполуки (I) менш ніж близько 21 нг/мл.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 32 мг, а $C_{\max}$ Сполуки (I) менш ніж близько 22 нг/мл.

60 В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 64 мг, а C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 36 нг/мл або менш ніж близько 25 нг/мл.

5 В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 64 мг, а $AUC_{0-24\text{год}}$ Сполуки (I) знаходиться між від близько 200 год.*нг/мл до близько 600 год.*нг/мл.

10 В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить Сполуку (I), яка розкрита в даному документі, причому кількість Сполуки (I) складає близько 64 мг, і фармакокінетичний профіль у плазмі для метаболіту BFB-520 Сполуки (I) включає C_{max} , яка нижча 4,0 нг/мл, нижча 3,5 нг/мл, нижча 3,0 нг/мл або нижча 2,5 нг/мл.

15 В одному варіанті реалізації, розкриті в даному документі кишковорозчинні лікарські форми з контрольованим вивільненням знаходяться у формі таблетки, яка містить ядро таблетки і кишковорозчинну оболонку.

В одному варіанті реалізації ядро таблетки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, містить Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, і агент, що контролює вивільнення.

20 В одному варіанті реалізації ядро таблетки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, містить Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, агент, що контролює вивільнення, наповнювач, речовину, що сприяє ковзанню, і змащуючу речовину.

25 В одному варіанті реалізації ядро таблетки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, містить Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, агент, що контролює вивільнення, наповнювач, речовину, що сприяє ковзанню, змащуючу речовину і оболонку.

30 В одному варіанті реалізації агент, що контролює вивільнення, в ядрі таблетки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, містить одну або більше гіпромелоз.

35 В одному варіанті реалізації агент, що контролює вивільнення, в ядрі таблетки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, містить одну або більше гіпромелоз, вибраних з групи, що складається з Metolose® 90SH K15M 100 SR, Metolose® 90SH 100 SR, Метосел™ K100M CR, Метосел™ K15M CR, Метосел™ K4M CR і Метосел™ K100LV CR або еквівалент.

40 В одному варіанті реалізації агент, що контролює вивільнення, в ядрі таблетки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, містить суміш (i) гіпромелози з низькою в'язкістю з в'язкістю від близько 15 міліпаскаль-секунд (мПа·с) до близько 100 мПа·с і (ii) гіпромелози з високою в'язкістю з в'язкістю близько 100000 мПа·с, причому кожна з гіпромелози з низькою і високою в'язкістю являє собою марку з контрольованим або уповільненим вивільненням і додатково характеризується вмістом метоксигрупи від 19,0 % до 24,0 % і вмістом гідроксипропоксигрупи від 4,0 % до 12,0 %.

45 В одному варіанті реалізації речовина, що сприяє ковзанню, в ядрі таблетки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, являє собою колоїдний безводний діоксид кремнію.

В одному варіанті реалізації змащуюча речовина в ядрі таблетки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, являє собою стеарат магнію.

50 В одному варіанті реалізації кишковорозчинна оболонка кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, містить щонайменше один полімерний агент, що контролює вивільнення, із властивістю розчинення при рН більш ніж рН 5,5, 6,0 або 6,5, і агент, який запобігає злипанню.

55 В одному варіанті реалізації кишковорозчинна оболонка кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, додатково містить пластифікатор.

В одному варіанті реалізації полімерний агент, що контролює вивільнення, кишковорозчинної оболонки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному документі, містить Eudragit L30D55.

60 В одному варіанті реалізації агент, який запобігає злипанню, кишковорозчинної оболонки кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим вивільненням, розкритих у даному

документі, являє собою Plasacryl HTP20.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- 5 від близько 7 до близько 17 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольову;
- від близько 4 до близько 14 % мас./мас. гіпромелози (Metolose® 90SH K15M 100 SR);
- від близько 17 до близько 27 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- від близько 25 до близько 35 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- 10 від близько 13 до близько 23 % мас./мас. моногідрату лактози;
- від близько 0,1 до близько 4 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- від близько 0,1 до близько 4 % мас./мас. стеарату магнію;
- від близько 1 до близько 10 % мас./мас. Eudragit L30D55; та
- від близько 0,5 до близько 5 % мас./мас. Plasacryl HTP20.

15 В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- близько 12 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольову;
- близько 9 % мас./мас. гіпромелози (Metolose® 90SH K15M 100 SR);
- близько 23 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- близько 30 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- 20 близько 19 % мас./мас. моногідрату лактози;
- близько 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- близько 1 % мас./мас. стеарату магнію;
- близько 5 % мас./мас. Eudragit L30D55; і
- близько 1 % мас./мас. Plasacryl HTP20.

25 В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- від близько 7 до близько 17 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольову;
- від близько 4 до близько 14 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K15M CR);
- 30 від близько 17 до близько 27 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- від близько 25 до близько 35 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- від близько 13 до близько 23 % мас./мас. моногідрату лактози;
- від близько 0,1 до близько 4 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- від близько 0,1 до близько 4 % мас./мас. стеарату магнію;
- 35 від близько 1 до близько 10 % мас./мас. Eudragit L30D55;
- від близько 0,5 до близько 5 % мас./мас. Plasacryl HTP20; і
- від близько 0,5 до близько 5 % мас./мас. Surelease E-7-19040.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- 40 близько 12 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі, і/або сольову;
- близько 9 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K15M CR);
- близько 23 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- близько 30 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- близько 19 % мас./мас. моногідрату лактози;
- 45 близько 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- близько 1 % мас./мас. стеарату магнію;
- близько 5 % мас./мас. Eudragit L30D55;
- близько 1 % мас./мас. Plasacryl HTP20; та
- близько 1 % мас./мас. Surelease E-7-19040.

50 В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- від близько 7 до близько 17 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольову;
- від близько 4 до близько 14 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100LV CR);
- 55 від близько 17 до близько 27 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- від близько 25 до близько 35 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- від близько 13 до близько 23 % мас./мас. моногідрату лактози;
- від близько 0,1 до близько 4 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- від близько 0,1 до близько 4 % мас./мас. стеарату магнію;
- 60 від близько 1 до близько 10 % мас./мас. Eudragit L30D55; і

від близько 0,5 до близько 5 % мас./мас. Plasacryl HTP20.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- близько 12 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату;
- близько 9 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100LV CR);
- близько 23 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- близько 30 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- близько 19 % мас./мас. моногідрату лактози;
- близько 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- близько 0,5 % мас./мас. стеарату магнію;
- близько 5 % мас./мас. Eudragit L30D55; і
- близько 1 % мас./мас. Plasacryl HTP20.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- близько 12 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату;
- близько 9 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100LV CR);
- близько 23 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- близько 30 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- близько 19 % мас./мас. моногідрату лактози;
- близько 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- близько 1 % мас./мас. стеарату магнію;
- близько 5 % мас./мас. Eudragit L30D55; і
- близько 1 % мас./мас. Plasacryl HTP20.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- від близько 19 до близько 29 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату;
- від близько 4 до близько 14 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100LV CR);
- від близько 17 до близько 27 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- від близько 19 до близько 29 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- від близько 8 до близько 18 % мас./мас. моногідрату лактози;
- від близько 0,1 до близько 4 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- від близько 0,1 до близько 4 % мас./мас. стеарату магнію;
- від близько 1 до близько 10 % мас./мас. Eudragit L30D55; та
- від близько 0,5 до близько 5 % мас./мас. Plasacryl HTP20.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- близько 24 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату;
- близько 9 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100LV CR);
- близько 23 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- близько 24 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- близько 13 % мас./мас. моногідрату лактози;
- близько 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- близько 0,5 % мас./мас. стеарату магнію;
- близько 5 % мас./мас. Eudragit L30D55; і
- близько 1 % мас./мас. Plasacryl HTP20.

В одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить:

- близько 24 % мас./мас. Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату;
- близько 9 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100LV CR);
- близько 23 % мас./мас. гіпромелози (Метосел™ K100M CR);
- близько 24 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
- близько 13 % мас./мас. моногідрату лактози;
- близько 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
- близько 1 % мас./мас. стеарату магнію;
- близько 5 % мас./мас. Eudragit L30D55; і
- близько 1 % мас./мас. Plasacryl HTP20.

В одному аспекті в даному документі представлений спосіб зниження ризику пролонгації QT при лікуванні суб'єкта Сполукою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, і/або сольватом, причому спосіб включає пероральне введення суб'єкту кишковорозчинної форми з

суб'єкта, що потребує цього, наприклад, у суб'єкта, який має діагноз шизофренія, причому суб'єкт знаходиться у стані ситості перед пероральним введенням лікарської форми.

В одному аспекті в даному винаході передбачає використання кишковорозчинної лікарської форми з контрольованим вивільненням, що розкрита у даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування розладу (наприклад, негативних симптомів шизофренії) у суб'єкта, що потребує цього, наприклад, у суб'єкта, який має діагноз шизофренія, причому суб'єкт, який має діагноз шизофренія, має генотип CYP2D6 EM, при цьому суб'єкт знаходиться у стані ситості перед пероральним введенням лікарської форми.

В одному аспекті в даному винаході передбачається використання кишковорозчинної лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка розкрита у даному документі, у виробництві лікарського засобу при лікуванні розладу (наприклад, негативних симптомів шизофренії) у суб'єкта, що потребує цього, наприклад, у суб'єкта, який має діагноз шизофренія, причому суб'єкт, який має діагноз шизофренія, має генотип CYP2D6 IM або PM, а лікарська форма має низьку дозу Сполуки (I), наприклад, близько 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг або близько 8 мг, причому суб'єкт знаходиться у стані ситості до перорального введення лікарської форми.

Таким чином, в одному аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма для перорального введення з контрольованим вивільненням, яка містить (i) від близько 4 мг до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, і (ii) щонайменше один агент, що контролює вивільнення, причому лікарська форма при пероральному введенні суб'єкту створює фармакокінетичний (ФК) профіль плазми для Сполуки (I), який містить T_{max} від близько 4 до близько 11 год. В одному варіанті реалізації T_{max} Сполуки (I) в профілі ФК в плазмі складає від близько 5 до близько 10 год.; від близько 6 до близько 9 год., від близько 7 до близько 9 год. або від близько 6 до близько 8 год.

У деяких варіантах реалізації кількість Сполуки (I) в пероральній лікарській формі складає від 4 мг до 8 мг, від 8 до 16 мг, від 16 мг до 32 мг, від 32 мг до 40 мг, від 40 мг до 64 мг, від 64 мг до 80 мг, від 80 до 100 мг або близько 4 мг, 8 мг, 16 мг, 24 мг, 32 мг, 40 мг, 64 мг, 80 мг, 96 мг або 100 мг.

В одному варіанті реалізації лікарська форма містить близько 32 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, і профіль ФК в плазмі додатково містить: (a) $AUC_{0-4 год}$ менш ніж близько 68 год.*нг/мл; (b) C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 16 нг/мл, 17 нг/мл, 18 нг/мл, 19 нг/мл, 20 нг/мл, 21 нг/мл, 22 нг/мл або 23 нг/мл; і (c) $AUC_{0-24 год}$ від близько 75 год.*нг/мл до близько 350 год.*нг/мл або від близько 100 год.*нг/мл до 300 год.*нг/мл. В одному варіанті реалізації профіль ФК в плазмі для метаболіту BFB-520 Сполуки (I) містить C_{max} , що складає менш ніж 3,0 нг/мл, менш ніж 2,5 нг/мл, менш ніж 2,0 нг/мл, менш ніж 1,5 нг/мл або менш ніж 1,0 нг/мл.

В одному варіанті реалізації лікарська форма містить близько 4 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, і профіль ФК в плазмі додатково містить: (a) $AUC_{0-4 год}$ менш ніж близько 8 год.*нг/мл; (b) C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 2,5 нг/мл; і (c) $AUC_{0-24 год}$ від близько 12 год.*нг/мл до 35 год.*нг/мл. В одному варіанті реалізації профіль ФК в плазмі для метаболіту BFB-520 Сполуки (I) містить C_{max} , що складає менш ніж 2,0 нг/мл, менш ніж 1,5 нг/мл, менш ніж 1,0 нг/мл або менш ніж 0,5 нг/мл.

В одному варіанті реалізації лікарська форма містить близько 8 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, і профіль ФК в плазмі додатково містить: (a) $AUC_{0-4 год}$ менш ніж близько 16 год.*нг/мл; (b) C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 5 нг/мл; і (c) $AUC_{0-24 год}$ від близько 25 год.*нг/мл до 75 год.*нг/мл. В одному варіанті реалізації профіль ФК в плазмі для метаболіту BFB-520 Сполуки (I) містить C_{max} , що складає менш ніж 2,5 нг/мл, менш ніж 2,0 нг/мл, менш ніж 1,5 нг/мл або менш ніж 1,0 нг/мл.

В одному варіанті реалізації лікарська форма містить близько 16 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, і профіль ФК в плазмі додатково містить: (a) $AUC_{0-4 год}$ менш ніж близько 32 год.*нг/мл; (b) C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 10 нг/мл або менш ніж близько 6 нг/мл; і (c) $AUC_{0-24 год}$ від близько 50 год.*нг/мл до 150 год.*нг/мл. В одному варіанті реалізації профіль ФК в плазмі для метаболіту BFB-520 Сполуки (I) містить C_{max} , що складає менш ніж 2,5 нг/мл, менш ніж 2,0 нг/мл, менш ніж 1,5 нг/мл або менш ніж 1,0 нг/мл.

В одному варіанті реалізації лікарська форма містить близько 40 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, і профіль ФК в плазмі додатково містить: (a) $AUC_{0-4 год}$ менш ніж близько 80 год.*нг/мл; (b) C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 24 нг/мл або менш ніж близько 20 нг/мл; і (c) $AUC_{0-24 год}$ від близько 125 год.*нг/мл до 375 год.*нг/мл. В одному варіанті реалізації профіль ФК в плазмі для метаболіту BFB-520 Сполуки (I) містить C_{max} , що складає менш ніж 3,5 нг/мл, менш ніж 3,0 нг/мл, менш ніж 2,5 нг/мл або

менш ніж 2,0 нг/мл.

В одному варіанті реалізації лікарська форма містить близько 64 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, і профіль ФК в плазмі додатково містить: (а) $AUC_{0-4\text{год}}$ менш ніж близько 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 або 130 год.*нг/мл; (б) C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 36 нг/мл або менш ніж близько 25 нг/мл; і (с) $AUC_{0-24\text{год}}$ від близько 200 год.*нг/мл до 600 год.*нг/мл. В одному варіанті реалізації профіль ФК в плазмі для метаболіту BFB-520 Сполуки (I) містить C_{max} , що складає менш ніж 4,0 нг/мл, менш ніж 3,5 нг/мл, менш ніж 3,0 нг/мл або менш ніж 2,5 нг/мл.

В одному варіанті реалізації лікарська форма містить близько 80 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, і профіль ФК в плазмі додатково містить: (а) $AUC_{0-4\text{год}}$ менш ніж близько 160 год.*нг/мл; (б) C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 48 нг/мл або менш ніж близько 40 нг/мл; і (с) $AUC_{0-24\text{год}}$ від близько 250 год.*нг/мл до 750 год.*нг/мл. В одному варіанті реалізації профіль ФК в плазмі для метаболіту BFB-520 Сполуки (I) містить C_{max} , що складає менш ніж 4,5 нг/мл, менш ніж 4,0 нг/мл, менш ніж 3,5 нг/мл або менш ніж 3,0 нг/мл.

В одному варіанті реалізації лікарська форма містить близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, і профіль ФК в плазмі додатково містить: (а) $AUC_{0-4\text{год}}$ менш ніж близько 220 год.*нг/мл; (б) C_{max} Сполуки (I) менш ніж близько 72 нг/мл; і (с) $AUC_{0-24\text{год}}$ від близько 325 год.*нг/мл до 975 год.*нг/мл. В одному варіанті реалізації профіль ФК в плазмі для метаболіту BFB-520 Сполуки (I) містить C_{max} , що складає менш ніж 5,0 нг/мл, менш ніж 4,5 нг/мл, менш ніж 4,0 нг/мл або менш ніж 3,5 нг/мл.

У деяких варіантах реалізації будь-якої із зазначених вище лікарських форм параметри ФК в плазмі являють собою значення, що визначені після дворазових щоденних введень однієї одиниці лікарської форми. В одному варіанті реалізації параметр ФК визначається після 3-го або 4-го введення.

В одному варіанті реалізації лікарська форма містить близько 32 мг Сполуки (I) і при введенні суб'єкту створює фармакокінетичний (ФК) профіль в плазмі для Сполуки (I), який аналогічний цільовому профілю, показаному на фіг.1.

У деяких варіантах реалізації будь-яка із зазначених вище лікарських форм профіль ФК в плазмі для однієї або обох Сполук (I) і метаболіта BFB-520 отримують після 1-го, 2-го, 3-го або 4-го одноразового щоденного введення однієї одиниці лікарської форми.

У деяких варіантах реалізації профіль ФК в плазмі для однієї або обох Сполук (I) і метаболіта BFB-520 продукується при введенні суб'єкту натщесерце. В інших варіантах реалізації профіль ФК в плазмі для однієї або обох Сполук (I) і метаболіта BFB-520 продукується при введенні суб'єкту у стані ситості.

В одному варіанті реалізації лікарська форма з контрольованим вивільненням за даним винаходом містить від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) і надає цільовий профіль розчинення *in vitro* з використанням 24-годинного двохстадійного способу розчинення *in vitro*, який включає 2-годинну кислотну стадію і 22-годинну буферну стадію. Цільовий профіль розчинення *in vitro* включає (а) вивільнення Сполуки (I), що не виявляється, протягом перших 2,0 год. способу розчинення і (б) вивільнення щонайменше 80 % від загальної кількості Сполуки (I) у лікарській формі протягом 16-19 год. В одному варіанті реалізації цільовий профіль розчинення *in vitro* включає вивільнення щонайменше 85 %, 90 % або 95 % кількості Сполуки (I) у лікарській формі за 24 год. способу розчинення.

У варіанті реалізації цільовий профіль розчинення *in vitro* додатково включає вивільнення Сполуки (I) зі швидкістю вивільнення, яка дає кожен з наступних сукупних відсотків від вихідної загальної кількості:

- (i) менш ніж 0,6 % через 2,5 год.;
- (ii) від 0,2 до 7,9 % через 3,0 год.;
- (iii) від 2,5 до 19,2 % через 4 год.;
- (iv) від 12,7 до 34,0 % через 6 год.;
- (v) від 22,8 до 44,3 % через 8 год.;
- (vi) від 35,5 до 75,7 % через 13 год.;
- (vii) від 43,3 до 89,0 % через 16 год.;
- (viii) від 59,3 до 96,9 % через 19 год.

У варіанті реалізації цільовий профіль розчинення *in vitro* додатково включає вивільнення Сполуки (I) зі швидкістю вивільнення, яка дає кожен з наступних сукупних відсотків від вихідної загальної кількості:

- (i) менш ніж близько 0,5 % через 2,5 год.;
- (ii) від близько 2,8 до близько 3,1 % чере 3,0 год.;

- (iii) від близько 9,0 до близько 11,0 % через 4 год.;
- (iv) від близько 14,5 до близько 18,0 % через 5 год.;
- (v) від близько 19,5 до близько 24,5 % через 6 год.;
- (vi) від близько 30,5 до близько 38,0 % через 8 год.;
- (vii) від близько 41,5 до близько 51,0 % через 10 год.;
- (viii) від близько 54,5 до близько 67,0 % через 13 год.;
- (ix) від близько 58,5 до близько 71,5 % через 14 год.;
- (x) від близько 61,5 до близько 75,5 % через 15 год.;
- (xi) від близько 70,0 до близько 86,0 % через 18 г; і
- (xii) від близько 77,5 до близько 95,0 % через 21 год.

В одному варіанті реалізації лікарська форма CR містить 32 мг Сполуки (I) і генерує профілі накопиченої швидкості розчинення і розчинення *in vitro*, які по суті аналогічні цільовому профілю, показаному на Фіг.1, або цільовому профілю, показаному в Таблицях 6 і 7 в Прикладах нижче.

У варіанті реалізації цільовий профіль розчинення *in vitro* додатково включає вивільнення Сполуки (I) зі швидкістю вивільнення, яка дає кожен з наступних сукупних відсотків від вихідної загальної кількості:

У варіанті реалізації цільовий профіль розчинення *in vitro* додатково включає вивільнення Сполуки (I) зі швидкістю вивільнення, яка дає кожен з наступних сукупних відсотків від вихідної загальної кількості:

- (i) менш ніж близько 0,5 % через 2 год.;
- (ii) від близько 19 до близько 29 % через 4 год.;
- (iii) від близько 54 до близько 64 % через 8 год.; і
- (iv) від близько 83 до близько 93 % через 16 год.

У кожному з наведених вище варіантах реалізації спосіб розчинення переважно проводять у відповідності зі способом розчинення, описаним в наведених нижче прикладах.

В одному варіанті реалізації пероральна лікарська форма CR являє собою таблетку, яка містить ядро таблетки і кишковорозчинну оболонку. Ядро таблетки містить бажану кількість Сполуки (I), агента з контрольованим вивільненням, наповнювача, агента, що запобігає злипанню, і змащувальної речовини, і кишковорозчинна оболонка містить щонайменше один полімерний агент, що контролює вивільнення, із властивістю розчинення більш ніж pH 5,5 і агент, який запобігає злипанню. В одному варіанті реалізації кишковорозчинна оболонка розчиняється при pH більш ніж 6,0 або 6,5.

В одному варіанті реалізації пероральна лікарська форма CR являє собою таблетку, яка містить ядро таблетки і кишковорозчинну оболонку. Ядро таблетки містить бажану кількість Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату (наприклад, MIN-101), агента з контрольованим вивільненням, наповнювача, агента, що запобігає злипанню, і змащувальної речовини, і кишковорозчинна оболонка містить щонайменше один полімерний агент, що контролює вивільнення, із властивістю розчинення при pH більш ніж pH 5,5 і агент, який запобігає злипанню. В одному варіанті реалізації кишковорозчинна оболонка розчиняється при pH більш ніж 6,0 або 6,5.

У деяких варіантах реалізації агент, що контролює вивільнення, в ядрі таблетки містить суміш (i) гіпромелози з низькою в'язкістю близько 15 міліпаскаль-секунд (мПа·с) до близько 100 мПа·с і (ii) гіпромелози з високою в'язкістю близько 100.000 мПа·с, причому кожна з гіпромелози з низькою і високою в'язкістю має клас з контрольованим вивільненням або з уповільненим вивільненням і додатково характеризується вмістом метокси групи від 19,0 % до 24,0 % і вміст гідроксипропоксигрупи від 4,0 % до 12,0 %. В одному варіанті реалізації гіпромелоза з високою в'язкістю характеризується вмістом метоксигрупи від 22,0 % до 24,0 % і вмістом гідроксипропоксигрупи від 9,5 % до 11,5 %. В одному варіанті реалізації гіпромелоза з низькою в'язкістю складає близько 10 % від маси ядра таблетки, а гіпромелоза з високою в'язкістю складає близько 24 % від маси ядра таблетки.

В одному варіанті реалізації ядро таблетки з серцевиною містить 38,4 мг 1Н-ізоіндол-1-ону, 2-[[1-[2-(4-флуорофеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро-, гідрохлорид, гідрат (1:1:2) і агент, що контролює вивільнення, в ядрі таблетки складається здебільшого з (i) 9,45 % мас./мас. гіпромелози, має хімічні і фізичні характеристики гіпромелози, що випускається на ринок як METOLOSE® 90 SH 100 SR від Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. або METOCEL™ K100LV CR; і (ii) 22,67 % мас./мас. гіпромелози, має хімічні і фізичні характеристики гіпромелози, що випускається як METOCEL™ K100M CR компанією The Dow Chemical Company.

В одному варіанті реалізації, лікарська форма додатково містить покриття з контрольованим вивільненням, яка розташована між ядром таблетки і кишковорозчинною оболонкою. Оболонка

з контрольованим вивільненням містить щонайменше один реагент, що контролює вивільнення. В одному варіанті реалізації оболонка з контрольованим вивільненням містить напівпроникну мембрану, яка містить етилцелюлозу як агент з контрольованим вивільненням.

В одному варіанті реалізації лікарської форми, яка містить оболонку з контрольованим вивільненням, ядро таблетки містить 38,4 мг 1Н-ізоіндол-1-она, 2-[[1-[2-(4-флуорофеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро-, гідрохлорид, гідрат (1:1:2) і агент, що контролює вивільнення, в ядрі таблетки складається, по суті, з 9,36 % мас./мас. гіпромелози, яка має хімічні і фізичні характеристики продукту гіпромелози, що продається як МЕТОСЕЛ™ K15M CR компанією The Dow Chemical Company, або МЕТОСЕЛ™ K100LV CR; і 22,46 % гіпромелози, яка має хімічні і фізичні характеристики продукту гіпромелози, що продається як МЕТОСЕЛ™ K100M CR компанією Dow Chemical, і агент, що контролює вивільнення, в оболонці з контрольованим вивільненням складається по суті з 0,94 % мас./мас. етилцелюлози, яка має хімічні і фізичні характеристики етилцелюлози, що продається як Surelease® E-7-19040 від Colorcon.

У деяких варіантах реалізації будь-яка із зазначених вище лікарських форм кишковорозчинна оболонка складається по суті із суміші (i) 4,68 % мас./мас. кополімеру метакрилової кислоти і етилакрилату, який має ті самі фізичні і хімічні властивості, що і кополімер, що продається як EUDRAGIT® L 30 D-55 від Evonik Industries AG и (ii) 0,80 % мас./мас. речовини, що запобігає злипанню, яка має хімічні і фізичні характеристики продукту, що запобігає злипанню, що продається як PlasACRYL™ від Evonik Industries AG.

У варіанті реалізації винаходу, кишковорозчинна таблетка CR за даним винаходом має круглу форму, овальну форму, форму капсули або видовжену форму. В одному варіанті реалізації винаходу, таблетка є круглою, з діаметром 10 мм і радіусом кривизни (R) 10.

В інших аспектах у даному винаході пропонується вміст серії і спосіб виробництва кишковорозчинної CR лікарської форми для перорального введення, що описана в даному документі.

У ще одному аспекті в даному документі представлено спосіб зниження ризику пролонгації QT при лікуванні суб'єкта Сполукою (I), причому спосіб включає введення суб'єкту кишковорозчинної CR лікарської форми для перорального введення з контрольованим вивільненням, що описана в даному документі.

У ще одному аспекті у даному документі представлений спосіб лікування розладу (наприклад, негативних симптомів шизофренії) у суб'єкта, що потребує цього, причому спосіб включає введення пацієнту кишковорозчинної CR лікарської форми для перорального введення один раз на добу, що описана в даному документі. В одному варіанті реалізації суб'єкт, наприклад, пацієнт, має діагноз шизофренія. В одному варіанті реалізації пацієнт має діагноз шизофренія, генотип швидкого метаболізатора (EM) CYP2D6, і пероральна лікарська форма містить від 32 до 64 мг Сполуки (I). В іншому варіанті реалізації пацієнт має діагноз шизофренія, генотип повільного метаболізатора (PM) CYP2D6, і пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням містить від 4 до 16 мг Сполуки (I). В іншому варіанті реалізації пацієнт має діагноз шизофренія, генотип проміжного метаболізатора (IM) CYP2D6, і пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням містить від 8 мг до 32 мг Сполуки (I).

В іншому аспекті в даному винаході пропонується кишковорозчинна лікарська форма для перорального введення з контрольованим вивільненням, що описана у даному документі для застосування при лікуванні негативних симптомів у пацієнта. В одному варіанті реалізації винаходу, пацієнт має діагноз шизофренія. В одному варіанті реалізації винаходу, лікарська форма призначена для застосування для поліпшення одного або обох негативних симптомів і когнітивних порушень у пацієнтів з діагнозом шизофренія.

В іншому аспекті в даному винаході пропонується використання кишковорозчинної лікарської форми для перорального введення з контрольованим вивільненням, що описана в даному документі, для одержання лікарського засобу для лікування негативних симптомів у пацієнта. В одному варіанті реалізації винаходу, пацієнт має діагноз шизофренія.

В іншому аспекті в даному винаході пропонується набір для застосування при лікуванні негативних симптомів у пацієнта, при цьому набір містить кишковорозчинну лікарську форму для перорального введення з контрольованим вивільненням, що описана у даному документі, і інструкції по застосуванню лікарської форми. В одному варіанті реалізації винаходу, інструкції включають інструкції з тестування пацієнта для визначення CYP2D6 генотипу пацієнта. В одному варіанті реалізації винаходу, інструкції включають інструкції по введенню лікарської форми пацієнту після їжі або натщесерце.

У всіх вищезазначених аспектах і варіантах реалізації винаходу Сполука (I) може бути представлена у кишковорозчинній CR лікарській формі для перорального введення у вигляді

1H-ізоіндол-1-она, 2-[[1-[2-(4-флуорофеніл))-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро-, гідрохлорид, гідрата (1:1:2).

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Файл патенту або заявки містить як мінімум одну фігуру, виконану в кольорі. Копії даного патенту або публікації патентної заявки з кольоровими графічними матеріалами будуть надані Відомством за запитом і після сплати необхідного мита.

На графічних матеріалах продемонстровані різні графіки, які включають тимчасовий профіль концентрації в плазмі різних Сполук, включаючи, наприклад, 1H-ізоіндол-1-он, 2-[[1-[2-(4-флуорофеніл))-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро-, тобто Сполуку (I). В даних графічних матеріалах використання "MIN-101" або "MIN101" призначено для позначення вільної основи, тобто Сполуки (I).

Вищенаведений короткий виклад, а також подальший докладний опис винаходу будуть краще зрозумілі при прочитанні разом з доданими графічними матеріалами.

На Фіг. 1 проілюстрований типовий цільовий профіль ФК в плазмі для Сполуки (I), отриманий пероральним введенням кишковорозчинної лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить 32 мг Сполуки (I) ("прогнозований новий склад"), порівняно зі спостережуваним ФК профілем в плазмі для Сполуки (I), одержаної за допомогою попередньої таблетки MIN-101 по 32 мг з модифікованим вивільненням (описаної в Прикладі 1) ("MR 32 мг"). Часовий профіль концентрації в плазмі через 24 год.

На Фіг. 2 продемонстровано порівняння цільових профілів розчинення *in vitro* для Сполуки (I) (мішень, червона крива) зі спостережуваними профілями розчинення для двох типових кишковорозчинних таблеток CR 32 мг за даним винаходом, з лівим графіком, що показує кумулятивні профілі розчинення і правий графік, що показує профілі швидкості розчинення. Часовий профіль концентрації в плазмі через 24 год.

На Фіг. 3 продемонстрований інший типовий цільовий ФК профіль в плазмі для Сполуки (I), отриманого пероральним введенням кишковорозчинної лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить 32 мг Сполуки (I), суб'єкту після їжі або натщесерце ("Оптимальний склад") порівняно зі спостережуваними профілями ФК в плазмі для Сполуки (I), отриманого за допомогою попередньої таблетки 32 мг MIN-101 з модифікованим вивільненням (описаної в прикладі 1), у пацієнтів після їжі або натщесерце. Часовий профіль концентрації в плазмі через 24 год.

На Фіг. 4 продемонстрований графік часового профілю концентрацій в плазмі Сполуки (I) для суб'єктів, яким вводили таблетку по 32 мг з модифікованим вивільненням. Часовий профіль концентрації в плазмі через 36 год.

На Фіг. 5 продемонстрований графік часового профілю концентрації в плазмі Сполуки (I) для суб'єктів, яким вводили GR-01 таблетку. Часовий профіль концентрації в плазмі через 36 год.

На Фіг. 6 продемонстрований графік часового профілю концентрації в плазмі Сполуки (I) для суб'єктів, яким вводили GR-02 таблетку. Часовий профіль концентрації в плазмі через 36 год.

На Фіг. 7 продемонстрований графік часового профілю концентрації в плазмі Сполуки (I) для суб'єктів, яким вводили таблетку по 32 мг з модифікованим вивільненням, таблетку GR-01 або GR-02. Часовий профіль концентрації в плазмі через 48 год.

На Фіг. 8 продемонстрований графік швидкості збільшення або зменшення концентрацій в плазмі - час Сполуки (I) для суб'єктів, яким вводили таблетку по 32 мг з модифікованим вивільненням, таблетку GR-01 або GR-02. Часовий профіль концентрації в плазмі через 8 год.

На Фіг. 9 продемонстрований графік часового профілю концентрації в плазмі BFB-520 для суб'єктів, яким вводили таблетку по 32 мг з модифікованим вивільненням. Часовий профіль концентрації в плазмі через 36 год.

На Фіг. 10 продемонстрований графік тимчасового профілю концентрації в плазмі BFB-520 для суб'єктів, яким вводили GR-01 таблетку. Часовий профіль концентрації в плазмі через 36 год.

На Фіг. 11 продемонстрований графік концентрація в плазмі - час BFB-520 для суб'єктів, яким вводили GR-02 таблетку. Часовий профіль концентрації в плазмі через 36 год.

На Фіг. 12 продемонстрований графік концентрація в плазмі - час основного BFB-520 для суб'єктів, яким вводили таблетку по 32 мг з модифікованим вивільненням, таблетку GR-01 або GR-02. Часовий профіль концентрації в плазмі через 48 год.

На Фіг. 13 продемонстрований графік швидкості збільшення або зменшення часового профілю концентрацій BFB-520 в плазмі для суб'єктів, яким вводили таблетку по 32 мг з модифікованим вивільненням, таблетку GR-01 або GR-02. Часовий профіль концентрації в плазмі через 8 год.

На Фіг. 14 продемонстрована пара графіків прогнозованого тимчасового профілю сталих

год.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

В даному винаході пропонуються нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального застосування, які містять Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, склади серії і Способи виготовлення лікарських форм, і застосування лікарських форм для терапевтичного лікування пацієнтів, які страждають різними розладами і станами.

В одному варіанті реалізації в даному винаході пропонуються нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального застосування, які містять Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, причому при пероральному введенні суб'єкту $C_{\max}$ Сполуки (I) і її метаболіту, BFB-520, знижується, в той час як $AUC_{(0-\tau)}$ зберігається в порівнянні з раніше розкритими складами і/або лікарськими формами, наприклад, такими, які розкриті в патенті США № 9458130.

В одному варіанті реалізації в даному винаході пропонуються нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального застосування, які містять Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, причому при пероральному введенні суб'єкту аналогічний вплив Сполуки (I) на основі AUC підтримується в порівнянні з попереднім дослідженням з раніше розкритими складами і/або лікарськими формами, наприклад, такими, які описані в патенті США № 9458130, яке досягло своєї первинної кінцевої точки поліпшення негативних симптомів у пацієнтів з шизофренією з використанням обох протестованих доз, 64 мг і 32 мг.

В одному варіанті реалізації в даному винаході пропонуються нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального застосування, які містять Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, причому при пероральному введенні суб'єкту $t_{1/2}$ Сполуки (I) є пролонгованим в порівнянні з раніше розкритими складами і/або лікарськими формами, наприклад, такими, які розкриті в патенті США № 9458130.

В одному варіанті реалізації в даному винаході пропонуються нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального введення, які містять Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, причому при пероральному введенні суб'єкту $C_{\max}$ BFB-520 в плазмі суб'єкта знижується для забезпечення безпеки лікарського засобу.

В одному варіанті реалізації в даному винаході пропонуються нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального застосування, які містять Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, причому при пероральному введенні суб'єкту $C_{\max}$ BFB-520 знижується на близько 30 % або більше (наприклад, 30 %, 35 % або 40 %) порівняно з раніше розкритими складами і/або лікарськими формами, наприклад, такими, які розкриті в патенті США № 9458130.

В одному варіанті реалізації зниження $C_{\max}$ BFB-520 у суб'єкта приводить до зниження ймовірності часового збільшення QTc, спостережуваного в попередньому дослідженні при більш високих дозах, але не при меншій дозі. В одному прикладі введення нових кишковорозчинних CR лікарських форм для перорального застосування, описаних у даному документі, які містять Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, не приводить до спостережуваних пролонгацій QTc.

В одному варіанті реалізації в даному винаході пропонуються нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального застосування, які містять Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, причому введення лікарської форми не приводить до спостережуваного впливу прийому їжі, тобто введення лікарської форми може відбуватися з їжею або без неї без зміни її фармакокінетичних властивостей.

В одному варіанті реалізації в даному винаході пропонуються нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального застосування, які містять Сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і/або сольват, причому лікарські форми, які містять Сполуку (I), зберігають раніше встановлені загальні профілі безпеки і переносимості.

Нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального застосування, які розкриті у даному документі, дозволяють доставляти Сполуку (I) в нижню частину шлунково-кишкового тракту, що несподівано знижувало найвищу концентрацію BFB-520. Даний несподіваний фармакокінетичний ефект привів до відсутності спостережуваних пролонгацій QTc у суб'єктів, яким вводили дані нові кишковорозчинні CR лікарські форми для перорального застосування з контрольованим вивільненням.

Визначення і скорочення

Терміни, які використовуються в даному документі, мають своє звичайне значення, і значення таких термінів є незалежним при кожній їх появі. Незважаючи на вищесказане, і, якщо не вказано інше, в описі і формулі винаходу застосовуються такі визначення.

Хімічні назви, загальні назви і хімічні структури можуть використовуватися як взаємозамінні

для опису однієї і тієї ж структури. Якщо хімічна Сполука згадується з використанням як хімічної структури, так і хімічної назви, існує неоднозначність між структурою і назвою, структура вважається переважною.

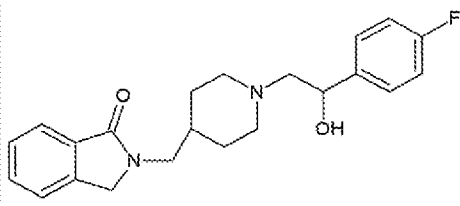
Все посилання на Сполуку (I) в даному документі включають всі фармацевтично прийнятні солі (такі як MIN-101) і/або всі сольвати (наприклад, включаючи гідрати) і їх альтернативні фізичні форми, якщо не вказано інше. Всі наведені в даному документі дози засновані на молекулярній масі вільної основи Сполуки (I), яка становить 366,43 г/моль, а не на молекулярній масі її фармацевтично прийнятної солі або сольвату (наприклад, гідрату) або будь-яких допоміжних речовин в композиції, якщо не вказано інше.

Все кількості компонента пероральної лікарської форми, описаної в даному документі, які вказані в розрахунку на % мас./мас., відносяться до загальної маси пероральної лікарської форми, якщо не вказано інше.

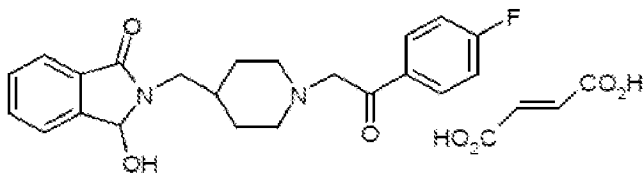
Термін "близько" як частина кількісного вираження, такого як "близько X", включає будь-яке значення, яке на 10 % вище або нижче X, а також включає будь-яке числове значення, яке знаходиться в діапазоні від X-10 % до X+10 %. Так, наприклад, маса близько 40 г включає масу від 36 до 44 г.

"Введення" відноситься до введення агента, такого як Сполука або лікарська форма, описана в даному документі, суб'єкту. Відповідні терміни "введення" і "введення" (і граматичні еквіваленти) відносяться як до прямого введення, яке може бути введенням суб'єкту медичним працівником або за допомогою самостійного управління суб'єктом, так і/або непрямим введенням, яке може бути актом призначення лікарського засобу, такого як лікарська форма, описана в даному документі. Наприклад, лікар, який інструктує пацієнта самостійно вводити лікарський засіб і/або надає пацієнту рецепт на введення лікарського засобу пацієнтові.

"BFB-520" являє собою метаболіт Сполуки (I) і має структуру, проілюстровану формулою II



"BFB-999" являє собою метаболіт Сполуки (I) і має структуру солі малеїнової кислоти BFB-999, показаної у формулі III нижче:



"Подібний ФК профіль", який використовується в даному документі, щодо часового профілю концентрації в плазмі, що отримується при пероральному введенні суб'єкту лікарської форми за даним винаходом, являє собою тимчасовий профіль концентрації в плазмі, який по суті аналогічний цільовому профілю, показаному на фіг. 1, так що перша лікарська форма, що містить Сполуку (I), яка дає цільовий тимчасовий профіль концентрації в плазмі на Фіг.1, і друга лікарська форма, що містить Сполуку (I), яка дає аналогічний тимчасовий профіль концентрації в плазмі, приведе до характеристики ФК, такої як AUC, що розглядається як біоеквівалентна регулюючим органом. В одному варіанті реалізації регулюючим агентством є Управління з контролю за продуктами і лікарськими засобами США.

"BNSS" - коротка шкала оцінки негативних симптомів.

"Включення" або "включає", стосовно конкретної лікарської форми, композиції, способу або процесу, що описані або заявлені в даному документі, означає, що лікарська форма, композиція або спосіб включає всі перераховані елементи в конкретному описі або формулі винаходу, але не виключає інші елементи. "По суті складається з" і "що складається по суті з" означає, що описана або заявлена композиція, лікарська форма, спосіб або процес не виключають інші матеріали або етапи, які не роблять істотного впливу на зазначені фізичні, фармакологічні, фармакокінетичні властивості або терапевтичні ефекти композиції, лікарської форми, способу або процесу. "Складається з" і "що складається з" означає виключення більш ніж мікроелементів інших інгредієнтів і істотних етапів способу або процесу.

Термін "контрольоване вивільнення" або "CR", як використовується в даному документі

щодо пероральної лікарської форми за даним винаходом, означає, що Сполука (I) вивільняється з лікарської форми відповідно до заздалегідь певним профілем, який може включати, коли і де вивільнення відбувається після перорального введення і/або зазначена швидкість вивільнення протягом певного періоду часу.

Термін "агент, який контролює вивільнення", який використовується в даному документі щодо пероральної лікарської форми, розкритої в описі, відноситься до однієї або більше речовин, або матеріалів, які модулюють вивільнення Сполуки (I) з лікарської форми. Агенти, які контролюють вивільнення, можуть бути матеріалами, які є органічними або неорганічними, що зустрічаються в природі, або синтетичними, такими як полімерні матеріали, тригліцериди, похідні тригліцеридів, жирні кислоти і солі жирних кислот, тальк, борна кислота і колоїдний діоксид кремнію.

"Алель CYP2D6" відноситься до однієї з більш ніж 100 названих версій гена CYP2D6, які присутні в загальній популяції і зазвичай класифікуються в одну з трьох категорій: активні (функціональні); із зниженою активністю (частково активна або знижена функція) і неактивні (нефункціональні).

Активні алелі CYP2D6 включають: *1, *2, *2A, *33, *35, *39, *48 і *53.

Зниження активності CYP2D6 алелей включає: *9, *10, *17, *29, *41, *49, *50, *54, *55, *59, *69 і *72.

Неактивні алелі CYP2D6 включають: *3, *4, *5 (делеція), *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14A, *14B, *15, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42, *44, *56, *56A, *56B і *68.

"Генотип CYP2D6 швидкий метаболізатор (EM)" стосовно до суб'єкта означає, що суб'єкт має CYP2D6, в результаті чого метаболічна активність CYP2D6 вважається нормальною. Генотипи CYP2D6 EM включають комбінації: (а) двох активних алелей CYP2D6, (б) одного активного і одного алеля CYP2D6 із зниженою активністю і (в) одного активного і одного неактивного алелю CYP2D6.

"Генотип CYP2D6 проміжний метаболізатор (IM)" стосовно до суб'єкта означає, що суб'єкт має генотип CYP2D6, що призводить до зниження метаболічної активності CYP2D6. Генотипи CYP2D6 IM включають комбінації: (а) одного активного і одного алеля CYP2D6 зі зниженою активністю і (в) двох алелей зі зниженою активністю CYP2D6.

"Генотип CYP2D6 PM" стосовно до суб'єкта означає, що суб'єкт має позитивний результат тесту на генотип з повільним метаболізатором CYP2D6 і, отже, ймовірно, не володіє активністю CYP2D6. Генотип CYP2D6 PM являє собою 2 неактивних алеля.

"Генотип CYP2D6 UM" стосовно до суб'єкта означає, що суб'єкт має позитивний результат тесту на генотип надшвидкодiючого метаболізатора CYP2D6 і, таким чином, ймовірно, має більш високу, ніж в середньому, активність CYP2D6. Генотип CYP2D6 UM являє собою 3 або більш активних алелей.

Термін "кишковорозчинна оболонка", який використовується в даному документі щодо лікарської форми даного винаходу, відноситься до pH-залежного матеріалу, який оточує ядро, що містить Сполуку (I), і який залишається практично інтактним в кислому середовищі шлунка, але який розчиняється при pH середовища кишечника.

В одному варіанті реалізації в лікарських формах за даним винаходом наповнювач вибраний з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, моногідрату лактози, сахарози, глюкози і сорбіту.

Використовуваний в даному документі термін "речовина, що сприяє ковзанню" відноситься до речовини, що використовується для прискорення потоку порошку шляхом зменшення міжчастинкової когезії. В одному варіанті реалізації в лікарських формах за даним винаходом речовину, що сприяє ковзанню, вибрано з групи, що складається з безводного колоїдного діоксиду кремнію, крахмалу і тальку.

Використовуваний в даному документі термін "змазуюча речовина" відноситься до речовини, яка запобігає злипанню і/або комкування інгредієнтів в машинах, які використовуються при приготуванні лікарських форм по даному винаходу. В одному варіанті реалізації в лікарських формах за даним винаходом змазуюча речовина вибрана з групи, що складається із стеарату магнію, стеричної кислоти і рослинного стеарину.

Термін "стан ситості" або "стан голоду", який використовується для опису суб'єкта, означає, що суб'єкт не приймав їжу протягом щонайменше 4 год. до даного моменту часу, такого як час введення лікарської форми, описаної в даному документі. В одному варіанті реалізації суб'єкт у стані голодування не приймав їжу протягом щонайменше будь-якого з 6, 8, 10 або 12 год. до введення лікарської форми, описаної в даному документі.

Термін "стан ситості", що використовується для опису суб'єкта в даному документі, означає, що суб'єкт приймав їжу менш ніж за 4 год. до даного моменту часу, такого як час введення

лікарської форми, описаної в даному документі. В одному варіанті реалізації суб'єкт у стані ситості не приймав їжу протягом щонайменше будь-якої з 3, 2, 1 або 0,5 год. до введення лікарської форми, описаної в даному документі.

"Кишковорозчинний" або "GR" стосовно пероральної дозованої форми з контрольованим вивільненням (CR), що описана в даному документі, означає, що вивільнення Сполуки (I) в шлунок суб'єкта не повинно перевищувати 5 %, 2,5 %, 1 % або 0,5 % від загальної кількості Сполуки (I) в лікарській формі.

"MIN-101" є кодовою назвою 1Н-ізоіндол-1-она, 2-[[1-[2-(4-флуорофеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро-, гідрохлорид, гідрат (1:1:2), з альтернативною назвою 2-{1-[2-(4-флуорофеніл)-2-оксоетил]піперидин-4-ілметил}-2,3-дигідроізоіндол-1-он гідрохлорид дигідрат.

Термін "лікарська форма для перорального застосування", в контексті даного документа, відноситься до фармацевтичного лікарського продукту, який містить певну кількість (дозу) Сполуки (I) як активний інгредієнт або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольовату, і неактивні компоненти (наповнювачі), сформульовані в конкретній конфігурації, яка підходить для перорального введення, такий як таблетка або капсула.

"Фармацевтично прийнятна сіль", яка використовується в даному документі щодо Сполуки (I), означає сольову форму Сполуки (I), а також гідрати сольової форми з однієї або більше присутніми молекулами води. Такі сольові і гідратовані форми зберігають біологічну активність Сполуки (I) і не є біологічно або іншим чином небажаними, тобто виявляють мінімальні, якщо такі є, токсикологічні ефекти. В одному варіанті реалізації фармацевтично прийнятна сіль Сполуки (I) має одну молекулу HCl і дві молекули води, тобто 1Н-ізоіндол-1-он, 2-[[1-[2-(4-флуорофеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро-, гідрохлорид, гідрат (1:1:2).

"PANSS" - шкала оцінки позитивних і негативних симптомів.

"Фармакокінетичний параметр" означає вимір або характеристику, яка описує фармакокінетичні властивості сполуки, що являє інтерес. Параметри РК, використовувані в даному документі, визначені нижче.

"AUC" означає площу під фармакокінетичною кривою, яка описує залежність "концентрація в плазмі/час", яка є мірою впливу даної сполуки, і є інтегралом від кривої концентрація-час після одноразового прийому або в стаціонарному стані. AUC виражається в одиницях нг·год./мл (нг * год./мл).

"AUC_(0-4год)" означає AUC від 0 до 4 год. після введення одноразової дози.

"AUC_(0-24год)" означає AUC від 0 до 24 год. після введення одноразової дози.

"AUC_{last}" означає AUC від часу 0 до останньої вимірюваної концентрації (C_{last}).

"AUC_(0-tau)" означає AUC від 0 год. до кінця інтервалу між введеннями препарату.

"C_{max}" означає спостережувану максимальну (пікову) концентрацію в плазмі зазначеної сполуки, такої як Сполука (I), після введення дози композиції, яка містить сполуку. В одному варіанті реалізації C_{max} вимірюють після 2 або більше доз композиції. В одному варіанті реалізації C_{max} вимірюється, коли вказана сполука досягає стаціонарного стану.

"C_{min}" означає мінімальну концентрацію в плазмі зазначеної сполуки, такої як Сполука (I), після введення дози композиції, яка містить сполуку. В одному варіанті реалізації C_{max} вимірюють після 2 або більше доз композиції. В одному варіанті реалізації C_{max} вимірюється, коли вказана сполука досягає стаціонарного стану.

"C_{ss}" означає концентрацію в рівноважному стані.

"C_{ave}" означає середню концентрацію, яка являє собою відношення AUC до часу.

"C_p" означає концентрацію в плазмі зазначеної сполуки, такої як Сполука (I), у будь-який час T після введення дози композиції, яка містить сполуку.

"C_{p(last)}" означає останній вимірний C_p з посиленням на час збору останньої з серії зразків крові для аналізу на вказану сполуку.

"C_{p(T)}" означає C_p у вказаний час; таким чином, C_{p(4год)} і C_{p(12год)} являють собою C_p через 4 год. і 24 год. відповідно.

"Год" означає годину.

"ФК" являє собою фармакокінетичний (і), фармакокінетика.

"Рівноважний стан" означає швидкість абсорбції зазначеного представляє інтерес сполуки, такої як Сполука (I), дорівнює швидкості елімінації сполуки.

"Tau" означає інтервал дозування (H). Наприклад, для одноразової добової дози tau становить 24 год.

T_{max} означає час до максимальної (або пікової) концентрації зазначеної терапевтичної сполуки в плазмі або сироватці після введення одноразової дози композиції, яка містить сполуку, і до введення другої дози.

V_{max} означає максимальну швидкість поглинання (мг/год.).

Термін "суб'єкт" і "пацієнт" можуть використовуватися в даному документі як взаємозамінні і відносяться до людини будь-якого віку.

"Терапевтично ефективна кількість", як використовується в даному документі щодо терапевтичного застосування лікарської форми, що містить Сполуку (I) або її фармацевтичну сіль і/або сольват, означає кількість вільної основи (Сполуки (I)), яка є достатнім для лікування, поліпшення або запобігання конкретного захворювання, симптому, розладу або стану захворювання, або прояву виявленого терапевтичного або інгібуючого ефекту. Ефект може бути виявлений будь-яким способом аналізу, відомим в даній галузі техніки. Ефективна кількість для конкретного суб'єкта може залежати від маси тіла, розміру і здоров'я суб'єкта; характер і ступінь стану; і чи слід вводити додаткові терапевтичні засоби суб'єкту. Терапевтично ефективні кількості для даної ситуації можуть бути визначені звичайним експериментом, який знаходиться в межах кваліфікації і судження лікаря.

Терміни "лікувати", "лікування" і аналогічні терміни, що використовуються в даному документі щодо одного або більше зазначених симптомів захворювання, повинні включати лікування і догляд за пацієнтом з метою поліпшення одного або більше зазначених симптомів, і включають введення кишковорозчинної пероральної лікарської форми з контрольованим вивільненням, описаної в даному документі, з частотою дозування і протягом періоду лікування, які є достатніми для запобігання появи одного або більше симптомів, зменшення частоти, інтенсивності або тяжкості одного або більше симптомів, затримки або уникнення розвитку додаткових симптомів або будь-якої комбінації даних цілей лікування. В одному варіанті реалізації ефект лікування лікарською формою за даним винаходом оцінюють шляхом порівняння тяжкості симптомів суб'єкта на вихідному рівні (наприклад, до лікування) і після щонайменше одного періоду лікування. В одному варіанті реалізації період лікування становить щонайменше один тиждень, щонайменше два тижні, щонайменше чотири тижні, щонайменше шість тижнів, щонайменше вісім тижнів, щонайменше 10 тижнів або щонайменше дванадцять тижнів або більше. В одному варіанті реалізації симптоми, що підлягають лікуванню, є, щонайменше, одним негативним симптомом у пацієнта з шизофренією або без шизофренії, лікарська форма містить 32 мг Сполуки (I), частота прийому становить один раз на добу, і період лікування становить, щонайменше, вісім тижнів.

Короткий огляд пероральних кишковорозчинних лікарських форм з контрольованим (CR) вивільненням

В одному варіанті реалізації винахід відноситься до кишковорозчинної пероральної CR лікарській формі, що містить від близько 4 мг до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентної кількості фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату Сполуки (I), причому кишковорозчинна пероральна CR лікарська форма вибрана з групи, що складається з 32 мг CRGR-01 таблетки, 32 мг CRGR-02 таблетки, 32 мг CRGR-01/B таблетки, 64 мг CRGR-01/B таблетки, 32 мг CRGR-01/C таблетки і 64 мг CRGR-01/C таблетки.

В одному варіанті реалізації 32 мг CRGR-01 таблетка має наступний склад:

Склад	CR GR-01 таблетка		Функція
	% (мас./мас.)	мг/таблетку	
MIN-101 ¹	12,09	38,40	Активний компонент
Гіпромелоза (Метолоза® 90SH 100 SR)	9,45	30,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	22,67	72,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Целюлоза мікрокристалічна	29,95	95,10	Наповнювач
Моногідрат лактози	18,89	60,00	Наповнювач
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,47	1,50	Речовина, що сприяє ковзанню
Стеарат магнію	0,94	3,00	Змазуюча речовина
Всього (Ядро таблетки)	94,47	300,00	
Eudragit L30D55	4,72	15,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Plasacryl HTP20	0,80	2,55	Речовина, проти злипання
Всього	100,00	317,55	
¹ Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль NA: Не застосовується			

В одному варіанті реалізації 32 мг CRGR-02 таблетка має наступний склад:

Склад	CR GR-02 таблетка		Функція
	% (мас./мас.)	мг/таблетку	
MIN-101 ¹	11,98	38,40	Активний компонент
Гіпромелоза (Метосел™ K15M CR)	9,36	30,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	22,46	72,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Целюлоза мікрокристалічна	29,67	95,10	Наповнювач
Моногідрат лактози	18,72	60,00	Наповнювач
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,47	1,50	Речовина, що сприяє ковзанню
Стеарат магнію	0,94	3,00	Змазуюча речовина
Всього (Ядро таблетки)	93,59	300,00	
Eudragit L30D55	4,68	15,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Plasacryl HTP20	0,80	2,55	Речовина, що запобігає злипанню
Surelease E-7-19040	0,94	3,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Всього	100,00	320,55	
¹ Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль NA: Не застосовується			

В одному варіанті реалізації 32 мг CRGR-01/B таблетка має наступний склад:

5

Компонент/Інгредієнт	GR-01/B-32 мг	
	мг/таблетку	% (мас./мас.)
MIN-101 ¹	38,40	12,11
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)	30,00	9,45
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	72,00	22,67
Целюлоза мікрокристалічна	96,60	30,42
Лактоза	60,00	18,89
Колоїдний безводний діоксид кремнію	1,50	0,47
Стеарат магнію	1,50	0,47
Eudragit L30D55	15,0	4,72
Plasacryl HTP20	2,55	0,80
Всього	317,55	100,00
¹ Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль		

В одному варіанті реалізації 32 мг CRGR-01/C таблетка має наступний склад:

Компонент/Інгредієнт	GR-01/C-32 мг	
	мг/таблетку	% (мас./мас.)
MIN-101 ¹	38,40	12,11
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)	30,00	9,45
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	72,00	22,67
Целюлоза мікрокристалічна	95,10	29,95
Лактоза	60,00	18,89
Колоїдний безводний діоксид кремнію	1,50	0,47
Стеарат магнію	3,00	0,94
Eudragit L30D55	15,0	4,72
Plasacryl HTP20	2,55	0,80
Всього	317,55	100,00

В одному варіанті реалізації 64 мг CRGR-01/B таблетка має наступний склад:

Компонент/Інгредієнт	GR-01/B-64 мг	
	мг/таблетку	% (мас./мас.)
MIN-101 ¹	76,8	24,19
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)	30,00	9,45
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	72,00	22,67
Целюлоза мікрокристалічна	77,40	24,37
Лактоза	40,80	12,85
Колоїдний безводний діоксид кремнію	1,50	0,47
Стеарат магнію	1,50	0,47
Eudragit L30D55	15,0	4,72
Plasacryl HTP20	2,55	0,80
Всього	317,55	100,00

¹Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль

5 В одному варіанті реалізації 64 мг CRGR-01/C таблетка має наступний склад:

Компонент/Інгредієнт	GR-01/C-64 мг	
	мг/таблетку	% (мас./мас.)
MIN-101 ¹	76,8	24,19
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)	30,00	9,45
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	72,00	22,67
Целюлоза мікрокристалічна	75,90	23,91
Лактоза	40,80	12,85
Колоїдний безводний діоксид кремнію	1,50	0,47
Стеарат магнію	3,00	0,94
Eudragit L30D55	15,0	4,72
Plasacryl HTP20	2,55	0,80
Всього	317,55	100,00

Розробка і виготовлення кишковорозчинних лікарських форм для перорального застосування з контрольованим вивільненням

10 Метою даного винаходу є надання кишковорозчинної лікарської форми для перорального застосування з контрольованим вивільненням, що містить від близько 4 до близько 100 мг Сполуки (I) або еквівалентну кількість фармацевтично прийнятної солі і/або сольовату Сполуки (I). Лікарська форма сформульована таким чином, щоб при пероральному введенні суб'єкту проявлявся конкретний бажаний профіль вивільнення для Сполуки (I), який знижує максимальні

15 концентрації BFB-520 в плазмі, забезпечуючи при цьому терапевтично ефективну кількість Сполуки (I) протягом одного або більше інтервалів дозування. Даний бажаний профіль вивільнення досягається двома способами: (а) затримкою вивільнення Сполуки (I) до тих пір, поки спорожнення шлунка не виштовхне лікарську форму в тонку кишку, і потім (b) не забезпечить уповільнене вивільнення, щонайменше близько 90 %, 95 % або 100 % кількості

20 Сполуки (I) в лікарській формі зі швидкістю, яка забезпечує ФК профіль в плазмі, який включає T_{max} для Сполуки (I) від близько 4 год. до близько 22 год.

Зазначений профіль вивільнення in vivo для Сполуки (I) призначений для зниження рівнів BFB-520 в плазмі у суб'єкта нижче порогу, який корелює з більш високим ризиком пролонгації QT. В одному варіанті реалізації порогове значення являє собою C_{max} для BFB-520, яка нижче

25 5,0 нг/мл, нижче 4,5 нг/мл, нижче 4,0 нг/мл, нижче 3,5 нг/мл, нижче 3, 0 нг/мл, нижче 2,5 нг/мл, нижче 2,0 нг/мл, нижче 1,5 нг/мл, нижче 1,0 нг/мл або нижче 0,5 нг/мл.

У деяких варіантах реалізації ФК профіль в плазмі для Сполуки (I) додатково характеризується з точки зору одного або більше додаткових ФК параметрів, таких як C_{max} , $AUC_{(0-tau)}$, C_{min} і інших ФК параметрів, визначених вище. Фахівець у даній галузі зрозуміє, що

30 значення деяких з цих додаткових ФК параметрів будуть залежати, щонайменше частково, від

кількості Сполуки (I) в лікарській формі.

Значення $T_{\max}$ і інших ФК параметрів в плазмі, отриманих після введення лікарської форми, описаної в даному документі, можуть демонструвати деякі міжіндивідуальні варіації в популяції суб'єктів. Таким чином, в деяких варіантах реалізації певні параметри ФК в плазмі виражаються у вигляді середніх значень, визначених для популяції щонайменше з 2, 4, 8, 16 або більше суб'єктів. В одному варіанті реалізації популяція складається зі здорових добровольців. В одному варіанті реалізації кожен суб'єкт в популяції має позитивний результат тесту на генотип EM. В одному варіанті реалізації кожен суб'єкт в популяції має позитивний результат тесту на генотип EM або генотип IM. В одному варіанті реалізації кожен суб'єкт в популяції має позитивний результат тесту на генотип IM або генотип PM. В одному варіанті реалізації кожен суб'єкт в популяції має позитивний результат тесту на генотип PM.

Сполуку (I) може бути синтезовано з використанням стандартних синтетичних способів і процедур для отримання органічних молекул, і перетворень, і маніпуляцій з функціональними групами, включаючи використання захисних груп, які можуть бути знайдені у відповідній науковій літературі або стандартних довідкових підручниках даної області техніки. Хоча і не обмежені будь-яким одним або більше джерелами, визнані довідкові підручники з органічного синтезу включають: Smith, M.B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5thed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999. Спосіб отримання Сполуки (I) описаний в патенті США № 7166617, зміст якого включено в даний документ в повному обсязі.

В одному варіанті реалізації лікарська форма Сполуки (I), яка використовується в лікарській формі, являє собою дигідрат гідрохлориду Сполуки (I), який має хімічну назву 1H-ізоіндол-1-он, 2-[[1-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро, гідрохлорид, гідрат (1: 1: 2), який має молекулярну формулу $C_{22}H_{23}FN_2O_2$, HCl, $2H_2O$ і молекулярну масу 438,92. Способи отримання даної Сполуки (I) описані в патентах США №№ 7166617 і 9458130. Кількість даної лікарської речовини, яка еквівалентна вказаній кількості вільної основи, може бути розрахована шляхом множення зазначеної кількості Сполуки (I) на 1,2; таким чином, 38,4 мг даної лікарської речовини еквівалентно 32,0 мг Сполуки (I).

В одному варіанті реалізації властивості відкладеного й уповільненого вивільнення пероральної лікарської форми CR можуть бути забезпечені шляхом включення композиції з уповільненим вивільненням, що містить бажану кількість Сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або сольвату, в межі кишковорозчинної оболонки.

Різні фізичні і хімічні підходи для створення композицій з уповільненим вивільненням добре відомі в даній області техніки. Будь-яка композиція з уповільненим вивільненням, яка здатна вивільняти Сполуку (I) для забезпечення ФК профілю в плазмі *in vivo*, описаного в даному документі, може бути використана для приготування лікарської форми за даним винаходом. В одному варіанті реалізації композиція з уповільненим вивільненням містить щонайменше один полімерний матеріал, який модулює вивільнення Сполуки (I). Відповідні полімерні матеріали включають, але не обмежуються ними, зшитий полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, зшиту натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, карбоксиметилкрохмаль, крохмаль і його похідні, полімери і кополімери акрилової і метакрилової кислоти, поліестери, поліангідриди, поліметилвініловий ефір/ангідрид кополімери, калій метакрилат-дивінілбензенові кополімери, полівінілові спирти, глюкан, склероглюкан, маннан, бетациклодекстрини і похідні циклодекстрину, що містять лінійні і/або розгалужені полімерні ланцюги. В одному варіанті реалізації полімерний матеріал являє собою гідроксипропілметоцелюлозу.

У варіанті реалізації суміш гіпромелози низької в'язкості і високої в'язкості використовується як агент для контрольованого вивільнення в композиції з уповільненим вивільненням. В'язкі властивості відповідних гіпромелоз можуть бути визначені в 2 % -ному за масою розчині у воді при 20 °C, як описано в USP Hypromellose Monograph, від 1 грудня 2016 р яка доступна за адресою <http://www.usp.org/usp-nf/official-text/stage-6/hypromellose-2015-11-20>.

Кишковорозчинна оболонка, яка зазвичай містить чутливий до pH полімер, починає розчинятися у водному розчині при pH більше 5,5 і в одному варіанті починає розчинятися у водному розчині при pH більше 6,0. В одному варіанті реалізації pH-чутливий полімер починає розчинятися у водному розчині при pH вище 6,5. В одному варіанті pH-чутливий полімер починає розчинятися у водному розчині при pH 6,7. В одному варіанті реалізації кількості Сполуки (I), що вивільняється в шлунку з кишковорозчинною лікарської форми CR, що вводиться суб'єктам після їжі або натщесерце, є приблизно однаковими (наприклад, різниця становить менше 5 %, менше 2 % або менше 1 %).

Склад і товщину кишковорозчинної оболонки зазвичай вибирають таким чином, щоб по суті підтримувати її цілісність в шлунку, в той же час дозволяючи по суті всій кишковорозчинній оболонці розчинятися після того, як лікарська форма залишає шлунок. В одному варіанті реалізації практично вся кишковорозчинна оболонка розчиняється протягом 15 хв, 30 хв, 1 год. або 2 год. після того, як лікарська форма залишає шлунок.

Створення і виготовлення кишковорозчинних покриттів добре відомі в області складів. Полікислоти, що мають відповідний діапазон рКа, можуть бути використані для приготування кишковорозчинних оболонок. Необмежуваними прикладами відповідних матеріалів для кишковорозчинної оболонки є полімеризований желатин, шелак, кополімер метакрилової кислоти типу CNF, фталат бутират целюлози, гідрофталат целюлози, фталат пропаноат целюлози, полівінілацетатфталат (PVAP), ацетатфталат целюлози (CAP), ацетат целюлози тримеллітат (CAT), фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинат діоксипропілметилцелюлози, карбоксиметилетилцелюлоза (CMEC), ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS) і полімери й кополімери акрилової кислоти, як правило, утворені з метилакрилату, етилакрилату, метилметакрилату, і/або етилметакрилату з кополімерами естерів акрилової і метакрилової кислот. Наприклад, кишковорозчинна оболонка може містити кополімер на основі метакрилової кислоти і етилакрилату, з комерційною назвою EUDRAGIT®L 30 D-55 від EvonikIndustriesAG. В одному варіанті реалізації оболонка містить суміш (i) EUDRAGIT®L 30 D-55 в кількості від 4,5 % до 5,0 % мас. або близько 4,7 % мас. і (ii) PlasACRYL™HTP20 в кількості 0,80 % мас.

В іншому аспекті даний винахід пропонує склад серії і спосіб виготовлення кишковорозчинної пероральної лікарської форми CR, описаної в даному документі. В одному варіанті реалізації склад серії для виготовлення 32 мг лікарської форми містить компоненти, перераховані в Таблиці 4 в Прикладі 4 нижче. В іншому варіанті реалізації склад серії для виготовлення 32 мг лікарської форми містить компоненти, перераховані в Таблиці 5 в Прикладі 4 нижче або в Таблиці в Прикладі 4 нижче. Приклади способів, які підходять для виготовлення зазначених 32 мг лікарських форм, описані в блок-схемах 1 і 2 Прикладу 4.

Аналітичні Способи

А. Тестування розчинення in vitro

Для того, щоб оцінити потенціал пропонованої кишковорозчинної пероральної дозованої форми CR, що містить Сполуку (I), для отримання бажаного профілю вивільнення in vivo, і ФК в плазмі Сполуки (I), може бути виконано тестування розчинення in vitro, як описано в наведених нижче прикладах.

В одному варіанті реалізації дозована форма містить 32 мг і дає кумулятивні профілі розчинення і швидкості розчинення, які по суті схожі з цільовим профілем, профілем CR-GR-01 або профілем CR-GR-02, показаними на Фіг. 1 і в Таблицях 6 і 7 нижче. В одному варіанті реалізації сукупна кількість розчинення і швидкість розчинення в кожен момент часу в по суті однакових профілях знаходяться в межах +/- 10 % від значень для відповідного моменту часу в цільовому профілі розчинення, профілі розчинення CR-GR-01 або CR-GR-02 представлені в Таблицях 6 і 7.

В. Виявлення Сполуки (I) і BFB-520 в плазмі людини

Для того, щоб оцінити, чи дає кишковорозчинна пероральна дозована форма CR, що містить Сполуку (I), бажаний ФК профіль для однієї або обох Сполуки (I) і BFB-520, концентрації в плазмі сполуки (сполук), що цікавлять, можуть бути визначені в різні моменти часу після введення лікарської форми одному суб'єкту, але зазвичай визначаються в групі з двох або більше суб'єктів. В одному варіанті реалізації ФК профіль визначається в групі з щонайменше 8, 12, 16 або 20 суб'єктів. В одному варіанті реалізації група включає здорових чоловіків і жінок. В одному варіанті реалізації число суб'єктів в групі вибирають так, щоб отримати статистично значущу оцінку того, чи є ФК профіль, отриманий для тестованої пероральної лікарської форми, біоеквівалентним ФК профілем щодо ФК профілю, показаному на Фіг. 1.

Результати відкритого рандомізованого дослідження з 3 послідовностями лікування, з 3 періодами дослідження для оцінки профілю ФК Сполуки (I) і її метаболіту BFB-520 після однократного перорального введення 3 складів MIN-101 (2 прототипи кишковорозчинних (GR) CR складів (GR-01 і GR-02) і 1 склад порівняння MR (MR32)) підсумовані на Схемі 1 (MIN-101) і Схемі 2 (BFB-520). Повну інформацію про ці експерименти можна знайти в розділі "Приклади".

Схема 1

Короткий опис результатів ФК дослідження MIN-101 для складів MR32, GR-01 і GR-02.

MR32	MIN-101	ДАНІ І ПАРАМЕТРИ (Від n=12 суб'єктів (перехресн.))					
C _{max}	29,52 нг/мл						
AUC	291,55 год.*нг/мл	T _{max} 2,4 год.					
GR-01	MIN-101	ВІДНОСНА БІОДОСТУПНІСТЬ У ПОРІВНЯННІ З MR32 (від n=12 суб'єктів (перехресн.))					
C _{max}	19,59 нг/мл	F=69,9 %					
AUC	284,5 год. * нг/мл	F=101,3 %	T _{max} 6,0 год.				
GR-02	MIN-101	ВІДНОСНА БІОДОСТУПНІСТЬ У ПОРІВНЯННІ З MR32 (від n=13 суб'єктів (перехресн.))					
C _{max}	15,43 нг/мл	F=54,33 %					
AUC	253,01 год.*нг/мл	F=86,9 %	T _{max} 15,2 год.				
РІВЕНЬ MIN-101 В ПЛАЗМІ ЗБІЛЬШУЄТЬСЯ (V _{max})							
		MR32	GR01	GR02			
V _{max} нг/мл/год.		26,2	11,9	2,9			
Відношення Тест/MR32		Стандт.	0,45	0,4			

Схема 2

Короткий опис результатів ФК дослідження BFB-520 для складів MR32, GR-01 і GR-02.

5

MR32	BFB-520	ДАНІ І ПАРАМЕТРИ (Від n=12 суб'єктів (перехресн.))					
C _{max}	1,91 нг/мл						
AUC	30,26 год.*нг/мл	T _{max} 6,9 год.					
GR-01	BFB-520	ВІДНОСНА БІОДОСТУПНІСТЬ У ПОРІВНЯННІ З MR32 (від n=12 суб'єктів (перехресн.))					
C _{max}	1,43 нг/мл	F=80,48 %					
AUC	27,48 год.*нг/мл	F=96,1 %	T _{max} 12,5 год.				
GR-02	BFB-520	ВІДНОСНА БІОДОСТУПНІСТЬ У ПОРІВНЯННІ З MR32 (від n=12 суб'єктів (перехресн.))					
C _{max}	1,27 нг/мл	F=69,48 %					
AUC	27,53 год.*нг/мл	F=88,46 %	T _{max} 17,5 год.				
РІВЕНЬ BFB-520 В ПЛАЗМІ ЗБІЛЬШУЄТЬСЯ (V _{max})							
		MR32	GR01	GR02			
V _{max} нг/мл/год.		0,84	0,54	0,2			
Відношення Тест/MR32		Стандт.	0,64	0,24			

ФК профілі MIN-101 і його метаболіту BFB-520 були прогнозовані для 3 складів MIN-101 (2 прототипи кишковорозчинних (GR) CR складів (GR-01 і GR-02) і 1 склад порівняння MR (MR32)) в 2 дозах (32 мг і 64 мг) з розрахунку 4 добових дозування. Результати дослідження підсумовані на Схемі 3 (32 мг) і Схемі 4 (64 мг). Повну інформацію можна знайти в розділі "Приклади".

Схема 3

Короткий опис прогнозованих концентрацій в плазмі MIN-101 і BFB-520 для складів MR32, GR-01 і GR-02 (32 мг).

10

	ПРОГНОЗ.	32 мг MR32	GR01 і GR02		КОНЦЕНТРАЦІЯ В ПЛАЗМІ НА 4 ДЕНЬ	
		MR32	GR01	GR01	GR02	GR02
MIN-101	C _{max} SS	27,1	20,9 нг/мл	F=76,9 %	15,4 нг/мл	F=56,7 %
	AUC _{SS72-96}	292,6	287,6 год.*нг/мл	F=98,3 %	248,3 год.*нг/мл	F=84,9 %
	C _{min} SS	3,32	6,46 нг/мл		7,17 нг/мл	
BFB-520	C _{max} SS	1,89	1,46 нг/мл	F=77,2 %	1,23 нг/мл	F=64,8 %
	AUC _{SS72-96}	29,1	26,3 год.*нг/мл	F=90,6 %	23,6 год.*нг/мл	F=81,4 %
	C _{min} SS	0,5	0,66 нг/мл		0,79 нг/мл	

Схема 4

5 Короткий опис прогнозованих концентрацій в плазмі MIN-101 і BFB-520 для складів MR32, GR-01 і GR-02 (64 мг).

	ПРОГНОЗ.	64 мг MR32	GR01 і GR02		КОНЦЕНТРАЦІЯ В ПЛАЗМІ НА 4 ДЕНЬ	
		2 × MR32	2 × GR01	2 × GR01	2 × GR02	2 × GR02
MIN-101	C _{max} SS	54,28	41,77 нг/мл	F=76,9 %	30,77 нг/мл	F=56,7 %
	AUC _{SS72-96}	585,2	577,6 год.*нг/мл	F=98,7 %	498,6 год.*нг/мл	F=85,2 %
	C _{min} SS	6,64	12,93 нг/мл		14,35 нг/мл	
BFB-520	C _{max} SS	3,79	2,92 нг/мл	F=77,2 %	2,45 нг/мл	F=64,8 %
	AUC _{SS72-96}	58,1	52,8 год.*нг/мл	F=90,8 %	47,4 год.*нг/мл	F=81,6 %
	C _{min} SS	0,99	1,32 нг/мл		1,58 нг/мл	

10 ФК профілі складу GR-01 у здорових CYP2D6 ЕМ чоловіків і жінок після їжі і натщесерце підсумовані на Схемі 5 (MIN-101) і Схемі 6 (BFB-520). Суб'єкти, які завершили частину 1 дослідження (оцінка ФК профілю MIN-101 і його метаболіту BFB-520 в складах GR-01, GR-02 і MR32) повернулися і отримали додаткову одноразову пероральну дозу GR-01 після їжі і натщесерце, що дозволило оцінити вплив їжі шляхом порівняння ФК властивостей з тими, які отримані в частині 1 (Приклади 9-12). Був введений період відмивання 14±2 дні після частини 1. Повну інформацію про ці експерименти можна знайти в розділі "Приклади".

15 Схема 5

Короткий опис результатів ФК дослідження MIN-101 для складу GR-01 після їжі і натщесерце.

GR-01	Після їжі	MIN-101 (від n=12 суб'єктів (перехресн.))			
C _{max}	20,89 нг/мл	F=108,97 % в порівнянні з "натщесерце»			
AUC	269,19 год.*нг/мл	F=95,14 % в порівнянні з "натщесерце»			
T _{max}	12,5 год.				
GR-01	Натщесерце	MIN-101 (від n=12 суб'єктів (перехресн.))			
C _{max}	19,59 нг/мл				
AUC	284,52 год.*нг/мл				
T _{max}	6,0 год.				

Схема 6

Короткий опис результатів ФК дослідження BFB-520 для складу GR-01 після їжі і натщесерце.

5

GR O1	Після їжі	BFB-520 (від n=12 суб'єктів (перехресн.))			
Cmax	1,69 нг/мл	F=121,32 % у порівнянні з "натщесерце»			
AUC	30,12 год.*нг/мл	F=111,58 % в порівнянні з "натщесерце»			
Tmax	18,25 год.				
GR-01	Натщесерце	BFB-520 (від n=12 суб'єктів (перехресн.))			
Cmax	1,43 нг/мл				
AUC	27,48 год.*нг/мл				
Tmax	12,5 год.				

ФК профілі MIN-101 і його метаболіту BFB-520 були прогнозовані після їжі і натщесерце для кишковорозчинного складу GR-01 в 2 дозуваннях (32 мг і 64 мг), ґрунтуючись на 4 добових дозуваннях. Дані дослідження підсумовані на Схемі 7 (32 мг) і Схемі 8 (64 мг) відповідно. Повну інформацію можна знайти в розділі "Приклади".

10

Схема 7

Короткий опис прогнозованих концентрацій в плазмі MIN-101 і BFB-520 для GR-01 (32 мг) після їжі і натщесерце.

	ПРОГНОЗ.	32 мг GR01	ПІСЛЯ ЇЖІ І НАТЩЕСЕРЦЕ		КОНЦЕНТРАЦІЯ В ПЛАЗМІ НА 4 ДЕНЬ	
		GR01 ПІСЛЯ ЇЖІ	GR01 НАТЩЕСЕРЦЕ			
MIN-101	C _{max} SS	16,7	F=80,0 %		20,9 нг/мл	
	AUC _{SS72-96}	263,8	F=91,7 %		287,6 год.*нг/мл	
	C _{min} SS	3,32			6,46 нг/мл	
BFB-520	C _{max} SS	1,51	F=103,7 %		1,46 нг/мл	
	AUC _{SS72-96}	29,5	F=109,4 %		26,3 год.*нг/мл	
	C _{min} SS	1,03			0,66 нг/мл	

15

Схема 8

Короткий опис прогнозованих концентрацій в плазмі MIN-101 і BFB-520 для GR-01 (64 мг) після їжі і натщесерце.

	ПРОГНОЗ.	64 мг GR01	ПІСЛЯ ЇЖІ І НАТЩЕСЕРЦЕ		КОНЦЕНТРАЦІЯ В ПЛАЗМІ НА 4 ДЕНЬ	
		GR01 ПІСЛЯ ЇЖІ	GR01 НАТЩЕСЕРЦЕ			
MIN-101	C _{max} SS	33,41	F=80,0 %		41,77 нг/мл	
	AUC _{SS72-96}	527, 5	F=91,3 %		577,6 год.* нг/мл	
	C _{min} SS	16,17			12,93 нг/мл	
BFB-520	C _{max} SS	3,01	F=103,7 %		2,91 нг/мл	
	AUC _{SS72-96}	59,0	F=109,1 %		54 год.*нг/мл	
	C _{min} SS	2,06			1,32 нг/мл	

20

Вважається, що BFB-520 частково метаболізується CYP2D6. У клінічних дослідженнях MIN-101, суб'єкти зі слабким метаболізмом за допомогою CYP2D6 показали високі рівні BFB-520 в плазмі. Таким чином, в одному варіанті реалізації C_{max} для BFB-520 оцінюють після перорального введення лікарської форми, що тестується, яка містить Сполуку (I), тільки суб'єктам, які мали генотип ІМ CYP2D6 або генотип ЕМ CYP2D6, що було визначено з використанням комерційно доступного тесту генотипу. В одному варіанті реалізації всі суб'єкти мали генотип ЕМCYP2D6.

25

Рівні Сполуки (I) і метаболіту BFB-520, що виробляється в плазмі після перорального введення пероральної лікарської форми даного винаходу, можуть бути визначені способом,

описаним нижче. Очікується, що можуть бути також використані варіанти і удосконалення даного способу.

Зразки крові від суб'єктів збирають в пробірки з гепарином натрію в різні представляючі інтерес моменти часу. Відповідний графік відбору проб включає наступне:

5 День 1 (D1): перед введенням; 1 год.; 2 год.; 3 год.; 4 год.; 6 год.; 8 год.; 10 год.; 12 год. і 16 год.;

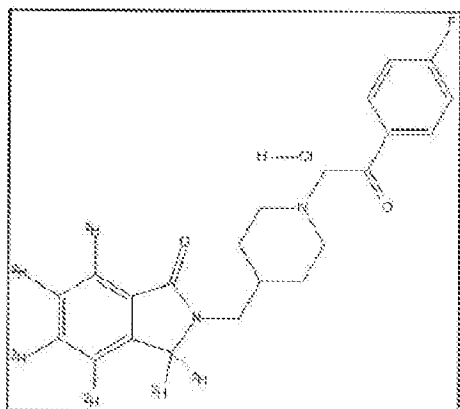
День 2 - День 6 (D2-D6): перед введенням

День 7 (D7): перед введенням; 1 год.; 2 год.; 3 год.; 4 год.; 6 год.; 8 год.; 10 год.; 12 год.; 16 год.; 24 год. (D8) і 48 год. (D9).-

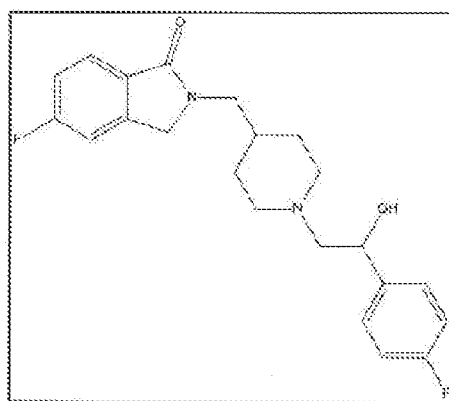
10 Після центрифугування крові бажану кількість аліквот (зазвичай 2) кожного зразка плазми готують у відповідних контейнерах для зберігання (наприклад, в поліпропіленових пробірках, щільно закритих для запобігання витоків і висихання, які можуть виникнути під час зберігання). Контейнери із зразками плазми зберігаються при температурі -80 °C до одного місяця перед аналізом.

15 Затверджений GLP спосіб виявлення і кількісного визначення Сполуки (I) і її метаболітів BFB-520 і BFB-999 використовує рідинний хроматографічний (PX) аналіз в поєднанні з мас-спектрометричним виявленням (МС/МС) після стадії екстракції рідина/рідина Сполуки (I) і метаболітів BFB-520 і BFB-999 зі зразків плазми.

20 Аналітичний спосіб використовує два внутрішні стандарти (дейтерований аналог MIN-101 (позначений в даному документі як [²H₆]-MIN-101 або MIN-101-d6 або CYR-101-d6) і BFB-784 для BFB-520, і для BFB-999), які були піддані тій самій аналітичній процедурі, що і MIN-101, BFB-520 і BFB-999 в зразках плазми. MIN-101-d6 і BFB-784 мають структури, показані в Формулах IV і V нижче:



(IV)



(V).

25 Хроматограми обробляються за замовчуванням в автоматичному режимі. Хроматографічні піки MIN-101, BFB-520, BFB-999 і внутрішніх стандартів (IS) ідентифікують за часом їх утримування. Зареєстрований відгук виражається у вигляді відношення площ від MIN-101 до MIN-101-d6 і BFB-520 або BFB-999 до BFB-784.

30 Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) цього аналітичного способу в плазмі становить 0,25 нг/мл для MIN-101 і його метаболітів BFB-520 і BFB-999.

Деталі аналітичного способу описані в Прикладі 7 нижче. Очікується, що можуть бути також використані варіанти і удосконалення даного аналітичного способу.

Способи лікування

35 Кишковорозчинні пероральні дозовані форми CR за даним винаходом можуть бути корисні для лікування захворювань або станів, які чутливі до лікування Сполукою (I). Як необмежуючі приклади, вважають, що Сполука (I) потенційно може бути використана для лікування пацієнтів з шизофренією і без шизофренії з одним або більше з таких симптомів або станів: негативні симптоми, депресивні симптоми, порушення сну і когнітивні порушення.

40 У фазі 2b дослідження, MIN-101 в дозах 32 мг і 64 мг продемонструвало швидке, статистично значуще і клінічно значуще зниження негативних симптомів у пацієнтів з шизофренією. Пероральні лікарські форми, які використовуються в даному дослідженні фази 2b, являли собою таблетку 32 мг MR, описану в Прикладі 1 нижче, і по суті ідентичну таблетку MR 64 мг. Жодна з цих таблеток MR не мала покриття GR, і кожна з них давала профілі розчинення in vitro і FK в плазмі, які відрізняються від профілів, отриманих за допомогою кишковорозчинних пероральних дозованих форм CR за даним винаходом.

Негативні симптоми, як правило, відносяться до зниження нормального функціонування і включають в себе п'ять основних субдоменів: притуплений афект (афективне вирівнювання, притуплений вираз), алогія (погана мова), амотивація (втрата волі), ангедонія (зниження

здатності відчувати або передчувати задоволення) і асоціальність (соціальний відхід). У той час як негативні симптоми є добре документованим і інтенсивно вивченим аспектом шизофренії, цей клас симптомів був виявлений у пацієнтів з іншими психічними і неврологічними розладами, включаючи, наприклад, хворобу Альцгеймера і інші деменції, зокрема лобно-скроневу деменцію (FTD), аутичний спектральний розлад (ASD), біполярні розлади (BPD), великий депресивний розлад (MDD), хворобу Паркінсона, епілепсію скроневі частки, інсульт і черепно-мозкову травму (TBI) (див., наприклад, Boone et al., J. of Internat. Neuropsychol. Soc., 2003, Vol 9, pages 698-709; Bastiaansen, J. et al., J. Autism Dev. Disord. 2011, Vol 41:1256-1266; Getz, K. et al., Am. J. Psychiatry 2002, Vol 159:644-651; Winograd-Gurvich, C. et al., Brain Res. Bulletin, 2006, Vol. 70:312-321; Galynker et al., Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2000, Vol 13:171-176; Galynker I, et al., J. Nerv. Ment. Dis 1997, Vol 185:616-621; Chaudhury, S., et al., Indian J. of Neurotrauma 2005, Vol 2:13-21; Ameen, S et al., German J. of Psychiatry 2007). Дійсно, ще в 2001 році було висловлено припущення, що негативні симптоми є загальними для психічних захворювань в цілому (Herbener and Harrow, Schizophrenia Bulletin 2001, Vol. 27:527-537). Крім того, результати декількох популяційних досліджень прийшли до висновку, що у 20-22 % населення в цілому є один або більше негативних симптомів, і що більшість суб'єктів з негативними симптомами не мають клінічно діагностованого психічного розладу (Werbeloff, N. et al., PLoS ONE 2015 року, Vol 10: e0119852; Barrantes-Vidal, N., et al., Schizophr. Res. 2010, Vol 122:219-225).

Таким чином, метою даного винаходу є лікування щонайменше одного негативного симптому у суб'єкта способом введення суб'єкту кишковорозчинної лікарської форми CR, описаної в даному документі, один раз на добу (QD). В одному варіанті реалізації суб'єкту було поставлено діагноз шизофренія. В іншому варіанті реалізації у суб'єкта немає клінічного діагнозу шизофренія, тобто у пацієнта немає шизофренії.

З метою розкриття, охопленого цим документом, термін "негативні симптоми" слід розуміти як такий, що включає первинні негативні симптоми, зазвичай пов'язані з шизофренією, негативні симптоми, виміряні в бальній шкалі негативних симптомів PANSS, негативний оціночний коефіцієнт на основі моделі п'ятикутної структури, і негативні симптоми виміряні в BNSS.

В одному варіанті реалізації негативний симптом являє собою один з п'яти основних піддоменів негативних симптомів: притуплений афект, алогія, амотивація, ангедонія і асоціальність. Основні характеристики кожного субдомена описані нижче.

Притуплений афект (афективне вирівнювання, притуплений вираз) характеризується зниженою інтенсивністю і діапазоном емоційного вираження, що проявляється через вокальні і невербальні Способи спілкування, включаючи інтонацію (просодію), вираз обличчя, жести рук і рухи тіла.

Алогія (бідність мови) характеризується зменшенням кількості мови, зменшенням спонтанної мови і втратою розмовної мови.

Амотивація (втрата волі) характеризується недоліками в ініціюванні і підтримці цілеспрямованого поведінки, такої як робота, навчання, спорт, особиста гігієна і повсякденні завдання, особливо коли потрібні і зусилля (когнітивні або фізичні), і значна організація, а також дефіцит в бажанні зробити такі дії. Цей піддомен пов'язаний з апатією і недостатньою кількістю енергії.

Ангедонія (знижена здатність відчувати або передчувати задоволення) характеризується тим, що нетерпіння в очікуванні нагороди, відпочинку або іншого приємного досвіду ("очікування") більш помітне і порушене (упереджувальна ангедонія), у порівнянні з оцінкою ("симпатія") досвіду самій по собі (кінцева ангедонія).

Асоціальність (соціальна ізоляція) характеризується зниженим інтересом, мотивацією і оцінкою соціальних взаємодій з іншими, такими як сім'я і друзі, втрата інтересу до інтимних (сексуальних) відносин, незалежна від будь-яких соматичних проблем, і для дитини може включати втрата інтересу до гри з іншими дітьми.

У деяких варіантах реалізації лікарську форму вводять суб'єкту один раз на добу протягом першого періоду лікування, достатнього для досягнення поліпшення щонайменше одного негативного симптому. В одному варіанті реалізації перший період лікування становить, щонайменше 2 тижні, щонайменше 4 тижні, щонайменше 6 тижнів, щонайменше 8 тижнів, щонайменше 10 тижнів або щонайменше 12 тижнів. В одному варіанті реалізації позитивні симптоми у суб'єкта, якого лікують лікарською формою, є стабільними протягом періоду лікування, тобто залишаються по суті на тому ж рівні, що і на початку дослідження. В одному з варіантів реалізації рівнем поліпшення негативних симптомів є зниження щонайменше на 3 бали за п'ятифакторною шкалою PANSS (модель п'ятикутної структури) негативних симптом-факторів після 12 тижнів лікування. В одному варіанті реалізації показник негативних симптомів у суб'єкта продовжує поліпшуватися від 12 тижнів до, щонайменше близько 24, 36 або 48 тижнів

лікування. Модель п'ятикутної структури PANSS описана в WHITE L, HARVEY PD, OPLER L, LINDENMAYER J. EMPIRICAL ASSESSMENT OF THE FACTORIAL STRUCTURE OF CLINICAL SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA. PSYCHOPATHOLOGY. 1997;30(5):263-74.

У деяких варіантах реалізації, якщо у суб'єкта спостерігається поліпшення щонайменше одного негативного симптому протягом першого періоду лікування, тоді введення терапевтично ефективної дози Сполуки (I) продовжують протягом другого періоду лікування, щонайменше 12 тижнів, щонайменше 24 тижнів, щонайменше 48 тижнів або до тих пір, поки у суб'єкта не буде встановлено функціональне поліпшення після поліпшення негативних симптомів. В одному варіанті реалізації позитивні симптоми у суб'єкта, якого лікують лікарською формою, є стабільними протягом, щонайменше частини другого періоду лікування, тобто залишаються по суті на тому ж рівні, що і на початку дослідження.

У деяких варіантах реалізації суб'єкт має діагноз шизофренія. В одному варіанті реалізації суб'єкт, обраний для лікування пероральною лікарською формою за даним винаходом, має негативний суб-бал PANSS базової лінії, більший або рівний 20. В одному варіанті реалізації вибраний суб'єкт також має базові оцінки менше 4 за такими елементами PANSS: збудження, гіперактивність, ворожість, підозрілість, відмова від співпраці і поганий імпульсний контроль. В одному варіанті реалізації вибраний суб'єкт з шизофренією виявляв стабільні позитивні симптоми шизофренії протягом щонайменше попереднього одного, двох або трьох місяців і виявляв негативні симптоми протягом щонайменше попереднього одного, двох або трьох місяців.

У деяких варіантах реалізації суб'єкт з шизофренією, якого лікують кишковорозчинною пероральною лікарською формою CR за даним винаходом, має виражені негативні симптоми. У варіанті реалізації суб'єкт з шизофренією визначається як такий, що має виражені негативні симптоми, коли у суб'єкта є оцінка ≥ 4 (помірна) щонайменше за трьома елементами підшкали в елементах підкласу негативних симптомів PANSS, але не за елементами підкласу позитивних підрівнів PANSS. У варіанті реалізації у суб'єкта є як явні позитивні, так і явні негативні симптоми, коли у суб'єкта є оцінки ≥ 4 по пунктам як для позитивних, так і для негативних симптомів.

До 75 % пацієнтів з шизофренією страждають від когнітивних порушень, і дослідження фази 2b MIN-101, розглянуте вище, показало поліпшення когнітивної функції. Таким чином, в одному аспекті введення кишковорозчинної пероральної лікарської форми CR за даним винаходом пацієнтові з діагнозом шизофренія призначене для поліпшення когнітивної функції у пацієнта.

У деяких варіантах реалізації суб'єкт раніше не лікувався антипсихотичним препаратом. В інших варіантах реалізації суб'єкт припинив попереднє лікування антипсихотичним лікарським засобом внаслідок переживання одного або більше з таких факторів: задовільне зменшення позитивних симптомів, неадекватна відповідь на негативні симптоми або нестерпні побічні ефекти.

Вторинним результатом дослідження фази 2b MIN-101, що обговорювався вище, була поведінка пацієнтів за шкалою депресії Калгарі при шизофренії (CDSS) ADDINGTOND, ADDINGTONJ, MATICKA-TYNDALEE. ASSESSING DEPRESSION IN SCHIZOPHRENIA: THE CALGARY DEPRESSION SCALE. BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY SUPPLEMENT 1993; (22): 39-44. CDSS має невеликий збіг з позитивними і негативними симптомами і стала рекомендованою шкалою для оцінки тяжкості депресії у пацієнтів з шизофренією. У дослідженні фази 2b тяжкість симптомів, виміряна за допомогою CDSS, була знижена після лікування 32 або 64 мг MIN-101 в порівнянні з плацебо. Аналіз кореляції між базовими ефектами лікування на негативні симптоми і симптоми депресії в цій групі пацієнтів показав, що між ефектами MIN-101 на ці дві категорії симптомів була лише невелика кореляція. Таким чином, оскільки вплив MIN-101 на негативні симптоми і симптоми депресії у пацієнтів з шизофренією було в значній мірі незалежним один від одного, MIN-101 має потенціал ослаблення одного або більше симптомів депресії у пацієнтів, які не є шизофреніками.

Таким чином, іншою метою даного винаходу є лікування щонайменше одного симптому депресії у суб'єкта, що потребує даному, за допомогою способу введення кишковорозчинної лікарської форми CR, описаної в даному документі. В одному варіанті реалізації суб'єкт має діагноз шизофренія. В одному варіанті реалізації поліпшення симптомів депресії у пацієнта з шизофренією вимірюють з використанням CDSS.

Іншою метою даного винаходу є зниження ризику пролонгації QT у суб'єкта, якого лікують Сполукою (I), шляхом введення суб'єкту Сполуки (I), сформульованої в кишковорозчинній дозованій формі CR, описаній в даному документі. В одному варіанті реалізації суб'єкт був ідентифікований як такий, що має один або більше факторів ризику пролонгованого QT, викликаного лікарським засобом. В одному варіанті реалізації суб'єкт припинив попереднє

лікування сполукою, відмінною від Сполуки (I), через пролонгацію інтервалу QT. В одному варіанті реалізації суб'єкт припинив попереднє лікування іншою лікарською формою, що містить Сполуку (I), через пролонгацію QT. В одному варіанті реалізації суб'єкт має діагноз, вибраний з групи, що складається з: виражених негативних симптомів шизофренії, виражених позитивних і виражених негативних симптомів шизофренії, великого депресивного розладу (MDD), розладу сну і когнітивних порушень.

У деяких варіантах реалізації будь-якого з вищевказаних способів лікування кишковорозчинну пероральну лікарську форму вводять вранці або ввечері. В одному варіанті реалізації лікарську форму вводять щонайменше за дві год. до їжі.

У деяких варіантах реалізації будь-якого з вищевказаних способів лікування суб'єкту виповнилося 12 або більше років. У деяких варіантах реалізації суб'єкту щонайменше 14, 16, 18 або 20 років. У деяких варіантах реалізації суб'єкту менше, ніж 50, 45, 40, 35 або 30 років. В одному варіанті реалізації суб'єкту щонайменше 16 років і менше, ніж 40, 35 або 30 років.

У деяких варіантах реалізації будь-якого з вищевказаних способів лікування лікарську форму можна вводити суб'єкту в поєднанні з іншим терапевтичним агентом. В одному варіанті реалізації інший терапевтичний агент не пригнічує активність CYP2D6. В одному варіанті реалізації у суб'єкта діагностована шизофренія, і іншим терапевтичним агентом є антипсихотичний лікарський засіб.

У деяких варіантах реалізації будь-якого з вищевказаних способів лікування суб'єкт може мати генотип IM або генотип EM. В одному з варіантів реалізації суб'єкт має генотип EM.

У деяких варіантах реалізації будь-якого з вищевказаних способів лікування пероральна лікарська форма може містити 32 мг Сполуки (I). В одному варіанті реалізації пероральна лікарська форма складається по суті з компонентів, перерахованих в Таблиці 2 або Таблиці 3 нижче.

Приклади

Приклад 1: Опис таблетки 32 мг MR, що використовувалась в фазі 2b дослідження MIN-101.

Таблетки 32 мг MR поставляються у вигляді круглих (діаметр 10 мм і R=10) таблеток з білим покриттям без видимих дефектів. Кожна таблетка містить 32 мг Сполуки (I). Повний опис компонентів і кількісного складу таблетки 32 мг MR наведено в Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Склад таблетки 32 мг MR

Склад	32 мг MR таблетки		Функція
	% мас./мас.	мг/таблетку	
MIN-101 ¹	12,19	38,40	Активний компонент
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)	9,52	30,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Гіпромелоза (Метосел™ K4M CR)	22,86	72,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Целюлоза мікрокристалічна (Avisel PH102)	30,19	95,10	Наповнювач
Моногідрат лактози (Fast Flo 316)	19,05	60,00	Наповнювач
Колоїдний безводний діоксид кремнію (Aerosil 200 Pharma)	0,48	1,50	Речовина, що сприяє ковзанню
Стеарат магнію (рослинного походження NuqualNF)	0,95	3,00	Змазуюча речовина
Всього (Ядро таблетки)	95,23	300,00	
Sepifilm (LP 770 Blanc)	4,76	15	Покриваючий агент
Всього	100,00	315,00	
¹ Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль NA: Не застосовується			

Приклад 2: Опис типової 32 мг кишковорозчинної таблетки CR.

Таблетки CRGR-01 поставляються в вигляді круглих (діаметр 10 мм і R=10) таблеток без видимих дефектів. Кожна таблетка містить 32 мг Сполуки (I). Повний опис компонентів і кількісного складу таблетки CRGR-01 наведено в Таблиці 2.

Таблиця 2

Склад таблетки CRGR-01

Склад	CR GR-01 таблетка		Функція
	% мас./мас.	мг/таблетку	
MIN-101 ¹	12,09	38,40	Активний компонент
Гіпромелоза (Метолоза®90SH 100 SR)	9,45	30,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	22,67	72,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH102)	29,95	95,10	Наповнювач
Моногідрат лактози (Fast Flo 316)	18,89	60,00	Наповнювач
Колоїдний безводний діоксид кремнію (Aerosil 200 Pharma)	0,47	1,50	Речовина, що сприяє ковзанню
Стеарат магнію (рослинного походження NuqualNF)	0,94	3,00	Змазуюча речовина
Всього (Ядро таблетки)	94,47	300,00	
Eudragit L30D55	4,72	15,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Plasacryl HTP20	0,80	2,55	Речовина проти злипання
Всього	100,00	317,55	
¹ Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль NA: Не застосовується			

Приклад 3: Опис інший типовою 32 мг кишковорозчинної таблетки CR.

- 5 Таблетки CRGR-02 поставляються в вигляді круглих (діаметр 10 мм і R=10) таблеток без видимих дефектів. Кожна таблетка містить 32 мг Сполуки (I). Повний опис компонентів і кількісного складу таблетки CRGR-02 наведено в Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Склад таблетки CRGR-02

Склад	CR GR-02 таблетка		Функція
	% мас./мас.	мг/таблетку	
MIN-101 ¹	11,98	38,40	Активний компонент
Гіпромелоза (Метосел™ K15M CR)	9,36	30,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	22,46	72,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH102)	29,67	95,10	Наповнювач
Моногідрат лактози (Fast Flo 316)	18,72	60,00	Наповнювач
Колоїдний безводний діоксид кремнію (Aerosil 200 Pharma)	0,47	1,50	Речовина, що сприяє ковзанню
Стеарат магнію (рослинного походження NuqualNF)	0,94	3,00	Змазуюча речовина
Всього (Ядро таблетки)	93,59	300,00	
Eudragit L30D55	4,68	15,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Plasacryl HTP20	0,80	2,55	Речовина, проти злипання
Surelease E-7-19040	0,94	3,00	Допоміжна речовина для контрольованого вивільнення
Всього	100,00	320,55	

¹Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль
NA: Не застосовується

Приклад 4: Склад на серію для таблеток CRGR-01 і CRGR-02.
Типовий розмір серії таблеток CRGR-01 і CRGR-02 становить 5400 таблеток. Склади на серію описані в Таблиця 4 і 5 нижче.

5

Таблиця 4

Склад на серію для таблеток CRGR-01	
Склад	кг/серію
MIN-101	0,206
Гіпромелоза Метолоза®90SH 100SR	0,162
Гіпромелоза Метосел™ K100M CR	0,389
Целюлоза мікрокристалічна	0,514
Лактоза	0,324
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,008
Стеарат магнію	0,016
Eudragit L30D55	0,081
Plasacryl HTP 20	0,014
Всього	1,714
NA: Не застосовується	

Таблиця 5

Склад на серію для таблеток CRGR-02

Склад	кг/серію
MIN-101	0,207
Гіпромелоза Метосел™ K15M CR	0,162
Гіпромелоза Метосел™ K100M CR	0,389
Целюлоза мікрокристалічна	0,514
Лактоза	0,324
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,008
Стеарат магнію	0,016
Eudragit L30D55	0,081
Plasacryl HTP 20	0,014
Surelease E-7-19040	0,016
Всього	1,731

Таблиця 5А

Склад на серію для таблеток GR-01/В (типовий розмір складу на серію складає 150 000 таблеток)

Склад	кг/серію
MIN-101	5,75
Гіпромелоза Метосел™ K100 LV CR	4,5
Гіпромелоза Метосел™ K100M CR	10,80
Целюлоза мікрокристалічна	14,5
Лактоза	9
Колоїдний безводний діоксид кремнію	0,22
Стеарат магнію	0,22
Eudragit L30D55	2,25
Plasacryl HTP 20	0,380
Всього	47,63

Приклад 5: Розробка оптимізованого способу розчинення in vitro

Грунтуючись на ФК профілях Сполуки (I), отриманих за допомогою таблеток MIN-101 32 мг MR, використовуваних в клінічних дослідженнях, було запропоновано підхід кореляції in vitro/in vivo (IVIVC). Підхід IVIVC визначається FDA як прогнозуюча математична модель, що описує взаємозв'язок між властивістю in vitro лікарської форми і реакцією in vivo. У даному контексті модель відноситься до взаємозв'язку між розчиненням in vitro таблетки 32 мг MR і її реакцією in vivo, такою як концентрація Сполуки (I) в плазмі. Основні цілі моделі IVIVC полягали в обґрунтуванні використання прогнозуючого способу розчинення in vitro і виборі цільових оптимізованих складів. Якщо достовірність моделі IVIVC підтверджується клінічними результатами, спосіб розчинення in vitro можна використовувати як сурогатний спосіб для клінічних досліджень.

Спочатку після аналізу всіх ФК даних для Сполуки (I) з клінічних досліджень було визначено профіль розчинення in vitro таблетки 32 мг MR, описаної в Прикладі 1. Зазначений цільовий профіль розчинення in vitro потім використовували для розробки оптимізованого способу розчинення in vitro. Даний спосіб описаний в наступному прикладі.

По-друге, і коли спосіб розчинення in vitro розглядався як досить закритий для очікувань, було визначено цільовий профіль розчинення in vitro кишковорозчинної лікарської форми для перорального застосування CR і він був використаний для розробки кишковорозчинної лікарської форми, описаної в Прикладах 2 і 3. Профілі розчинення для цих двох лікарських форм GR (GR-01 і GR-02) і таблетки 32 мг MR з Прикладу 1, які були отримані з використанням оптимізованого способу розчинення, представлені в Таблиця 6 і 7 нижче.

Таблиця 6

Кумулятивні профілі розчинення in vitro

Час (год.)	Кумулятивне розчинення Сполуки (I) (мг)			
	Цільовий профіль	MR 32 мг таблетка	GR 01 таблетка	GR 02 таблетка
0	0	0	0	0
0,5	0	3,2	0	0
1	0	5,0	0	0
2	0	8,4	0	0
2,5	0,2	-	0	0
3	0,9	10,4	2,3	0,1
4	3,2	14,5	5,6	0,9
5	5,2	-	-	2,6
6	7,1	19,4	9,9	4,5
8	11,0	23,1	12,9	8,1
10	14,8	-	-	-
11	-	27	18,2	12,6
13	19,5	28,6	22,0	15,4
14	20,8	-	-	-
15	21,9	-	-	-
16	-	30,1	25,9	18,6
18	25,0	-	-	-
19	-	30,6	28,2	21,1
21	27,6	-	-	22,8
26	31,6	-	30,1	24,6

Таблиця 7

In vitro профілі швидкості розчинення

Час (год.)	Швидкість розчинення Сполуки (I) (мг/год.)			
	Цільовий профіль	MR 32 мг таблетка	GR 01 таблетка	GR 02 таблетка
0	0	0	0	0
0,5	0	6,4	0	0
1	0	3,7	0	0
2	0	2,7	0	0
2,5	0,4	-	0	0
3	1,5	2,0	2,3	0,1
4	2,3	4,11	3,3	0,8
5	2,0	2,41	-	1,7
6	1,9	-	2,2	2
8	1,9	1,9	1,5	1,8
10	1,9	-	-	1,5
11	-	1,3	1,8	-
13	1,6	0,8	1,9	1,4
14	1,3	-	-	-
15	1,2	-	-	-
16	-	0,5	1,3	1,1
18	1,0	-	-	0,9
19	-	0,2	0,7	0,9
21	0,9	-	-	0,9
24	0,8	-	0,4	-
¹ не враховується				

Таблетки CR GR-01 і CR GR-02 і таблетка 32 мг MR, використовувані для порівняння, були випробувані в клінічному дослідженні (MIN-101-C06) для оцінки ФК профілю в плазмі кожної лікарської форми.

5

Приклад 6: Аналітичний спосіб для аналізу MIN-101, BFB-520 і BFB-999 в плазмі людини

Підготовка розчинників і реагентів

Всі розчинники і реагенти перераховані нижче мають ступінь чистоти "чда" або вище (відноситься до всього документа).

10

Об'єми вказані для прикладів, інші об'єми можуть бути приготовані за умови дотримання пропорцій.

Розчинник для розведення: 50/50 (об./об.) ацетонітрил/вода розчин

Змішайте 500 мл ацетонітрилу з 500 мл води.

Зберігання: 1 місяць при кімнатній температурі

15

Буфер: буферний розчин pH 9

Перенесіть вміст ампули з буферним концентратом pH 9 (Merck, P/N 109889) в 500 мл мірну колбу.

Заповніть колбу до мітки 500 мл води.

Зберігання: 1 місяць при близько +5 °C

20

Буфер: буферний розчин 1М ацетату амонію

Розчиніть 7,7 г ацетату амонію в 100 мл води.

Зберігання: 3 місяці при близько +5 °C

Рухома фаза: 10мМ ацетат амонію буферний розчин

Додайте 10 мл буферного розчину 1М ацетату амонію до 990 мл води.

25

Або розчиніть 0,77 г ацетату амонію в 1 л води.

Дегазують при необхідності (за допомогою ультразвуку або перемішування при зниженому тиску)

Зберігання: 5 днів при кімнатній температурі

30

Розчинник для відновлення: 80/20 (об./об.) 10мМ ацетат амонію буферний розчин/ацетонітрил

Змішайте 400 мл 10 мМ ацетату амонію буферного розчину з 100 мл ацетонітрилу.
Або додайте 4 мл 1М ацетату амонію буферного розчину до 396 мл води і 100 мл ацетонітрилу.

Зберігання: 5 днів при кімнатній температурі
5 Розчинник для промивання голки: 80/20 (об./об.) ацетонітрил/вода розчин
Змішайте 800 мл ацетонітрилу з 200 мл води.

Дегазують при необхідності (за допомогою ультразвуку або перемішування при зниженому тиску)

Зберігання: 1 місяць при кімнатній температурі
10 Розчинник для промивання голки: 65/35 (об./об.) ацетонітрил/вода розчин
Змішайте 650 мл ацетонітрилу з 350 мл води.

Дегазують при необхідності (за допомогою ультразвуку або перемішування при зниженому тиску)

Зберігання: 1 місяць при кімнатній температурі
15 Розчинник для промивання колонки: 90/10 (об./об.) ацетонітрил/вода розчин
Змішайте 900 мл ацетонітрилу з 100 мл води.

Дегазують при необхідності (за допомогою ультразвуку або перемішування при зниженому тиску)

Зберігання: 1 місяць при кімнатній температурі
20 **ПРОБОПІДГОТОВКА І ПРОЦЕДУРА ЕКСТРАКЦІЇ**
Контрольні зразки і зразки плазми розморожували при кімнатній температурі і центрифугували при 1920 g протягом 5 хвилин при + 4 °C.

Підготовка зразків

Холостий зразок

25 У 10 мл поліпропіленову пробірку:

1. Переносять 250 мкл води.

Холостий і нульовий зразки

У 10 мл поліпропіленову пробірку:

1. Переносять 250 мкл контрольного зразка плазми.

30 Калібрувальні зразки

В 1,5 мл конічну поліпропіленову пробірку:

1. Переносять 900 мкл контрольного зразка плазми,

2. Додають 100 мкл відповідного WS,

3. Перемішують на вортексі 30 сек,

35 4. Переносять 250 мкл препарату в 10 мл поліпропіленову пробірку.

Контрольні зразки

В 1,5 мл конічну поліпропіленову пробірку:

1. Переносять 900 мкл контрольного зразка плазми,

2. Додають 100 мкл відповідного контрольного зразка WS,

40 3. Перемішують на вортексі протягом 30 сек,

4. Переносять 250 мкл препарату в 10 мл поліпропіленову пробірку.

Досліджувані зразки

У 10 мл поліпропіленову пробірку:

1. Переносять 250 мкл зразок плазми.

45 20-кратно розведені зразки [2]

В 1,5 мл конічну поліпропіленову пробірку:

1. Переносять 380 мкл контрольного зразка плазми,

2. Додають 20 мкл зразка плазми для розведення,

3. Перемішують на вортексі протягом 30 сек,

50 4. Переносять 250 мкл препарату в 10 мл поліпропіленову пробірку.

Процедура екстракції

1. Додають 25 мкл розчинника для розведення (холостий зразок реагенту, холостий зразок) або 25 мкл IS-WS (інші зразки),

2. Додають 1 мл буферного розчину pH 9,

55 3. Перемішують на вортексі протягом 10 сек,

4. Додають 4 мл діетилового ефіру,

5. Перемішують на шейкері при низькій швидкості протягом 20 хв,

6. Центрифугують при 1920 g протягом 10 хв при + 4 °C,

7. Переносять в пробірки при близько -80 °C протягом 15 хв,

60 8. Переносять органічну фазу (верхній шар) в 5 мл скляну пробірку,

9. Упарюють досуха в потоці азоту при +30 °C,
 10. Відновлюють в 200 мкл розчинника для відновлення,
 11. Перемішують на вортексі протягом 30 сек,
 12. Центрифугують при 1920 g протягом 5 хв при + 4 °C,
 5 13. Переносять кінцевий екстракт в поліпропіленову віалу,
 14. Закривають віалу кришкою з тефлон/силікон/тефлоною септою,
 15. Центрифугують при 2500 g протягом 7 хв при + 4 °C
 16. Поміщають віалу в автодозатор до аналізу
 Або [4]
 10 13. Переносять кінцевий екстракт в 2 мл поліпропіленовий 96-ямковий планшет,
 14. Закривають планшет силіконової препроткнутою кришкою,
 15. Центрифугують при 2500 g протягом 7 хв при + 4 °C
 16. Поміщають планшет в автодозатор до аналізу.

УМОВИ АНАЛІЗУ

Умови хроматографування		
Колонка і термостат		
Колонка		
Gemini C18 100 × 4,6 мм 3,0 мкм (Phenomenex)		
Фільтр і предколонка		
C18 4 × 2 мм (Phenomenex)		
Температура колонки		
+ 40 °C ± 5 °C		
Розчинник для промивання колонки		
Розчин 90/10 (об/об) ацетонітрил/вода		
Умови промивання колонки		
60 хв при 0,6 мл/хв		
Автодозатор		
Об'єм введеної проби		
5 мкл (повинна бути адаптована відповідно до чутливості МС)		
Температура автодозатора		
+ 5 °C		
Насос		
Рухома фаза А		
10 мМ буферний розчин ацетату амонію		
Рухома фаза В		
ацетонітрил		
Ізократичний режим		

Обладнання для PX № 1
 Опис

Опис	Тип
Автодозатор	G1367B автодозатор і G1330B термостат (Agilent)
PX насос	G1311A насос для чотирьохкомпонентних сумішей і G1322A дегазатор (Agilent)
Термостат	G1316A керується за допомогою терморегулятора відділення для колонки (Agilent)
Детектор	EP10+HSID++ (Ionics)

- Система обслуговування
Розчинник для промивання голки 80/20 (об./об.) ацетонітрил/вода розчин
5 Програма для промивання голки

Стадія	Опис
1	Промийте голку в порті промивання протягом 15 сек
2	Відберіть певну кількість зразка, 200 мкл/хв, 1 мм прокол
3	Промийте голку в порті промивання протягом 15 сек
4	Вколить зразок
5	Дистанційний запуск послідовності, 10 * 12,5 м сек

- Аналітичні умови
Об'єм введення 5 мкл
10 Тривалість послідовності 6,0 хв
Часи утримання (R_t)

Аналіт	R_t (хв)
MIN-101 (CYR-101)	близько 2,9
BFB-520	близько 2,3
BFB-999	близько 2,4
CYR-101-d6	близько 2,9
BFB-784	близько 2,4

- Обладнання для PX № 3 [5]
15 Опис

Прилад	Тип
Автодозатор	Acquity UPLC Sample Manager FTN (Waters)
PX насос	Acquity UPLC I-Class (Waters)
Термостат	Acquity UPLC Column Heater (Waters)
Детектор	XevoTQ-S (Waters)

Система догляду	
Розчинник для промивання голки	
Зовнішній (промивка)	Розчин 80/20 (об/об) ацетонітрил/вода
Внутрішній (продування)	Розчин 65/35 (об/об) ацетонітрил/вода
Програмування промивання голки	Промивання перед введенням: 0 сек Промивання після введення: 6 сек
Умови аналізу	
Об'єм введення	0,5 мкл
Час аналізу	6,0 хв
Часи утримування (R _t)	
Аналіт	R _t (хв)
MIN-101 (CYR-101)	са. 3,0
BFB-520	са. 2,4
BFB-999	са. 2,4
CYR-101-d6	са. 2,9
BFB-784	са. 2,5

Обладнання для PX №2 [3]

Опис

5

Обладнання	Тип
Автодозатор	Acquity UPLC (Waters)
PX насос	
Термостат	Acquity UPLC high temperature column heater (Waters)
Детектор	API 4000 (AB Sciex)

Система обслуговування

Розчинник для промивання голки

10

Сильний розчинник 80/20 (об./об.) ацетонітрил/вода розчин
2000 мкл

Слабкий розчинник 65/35 (об./об.) ацетонітрил/вода розчин
4000 мкл

Аналітичні умови

15

Об'єм введення 1 мкл

Спосіб введення часткова петля

Тривалість послідовності 6,0 хв

Часи утримання (R_t)

Аналіт	R _t (хв)
MIN-101 (CYR-101)	близько 2,9
BFB-520	близько 2,3
BFB-999	близько 2,4
CYR-101-d6	близько 2,9
BFB-784	близько 2,4

20

Обробка даних і критерії прийнятності

Обробка даних [2]

		Min-101 (CYR-101)	BFB-520	BFB-999
Діапазон значень	НПКО (нг/мл)	0,2500	0,2500	0,2500
	ВПКО (нг/мл)	200,0	50,00	50,00
Відгук		MIN-101 площа піку / CYR-101-d6 площа піку	BFB-520 площа піку / BFB-784 площа піку	BFB-999 площа піку / BFB-784 площа піку
Модель регресії		1/X ² зважена проста лінійна регресія	1/X ² зважена проста лінійна регресія	1/X ² зважена проста лінійна регресія

Приклад 7:
Короткий зміст протоколу MIN-101C06

5

Ім'я Спонсора/Компанія: Minerva Neurosciences, Inc.
Найменування досліджуваного продукту: MIN-101
Назва дослідження: Фаза 1, відкрите, рандомізоване, з 3-ма послідовними лікуваннями, 3-періодне, одноступене, перехресне дослідження в здорових суб'єктах, що екстенсивно метаболізують за допомогою CYP2D6 для порівняння фармакокінетичних властивостей 2 кишковорозчинних складів і 1 складу порівняння з модифікованим вивільненням MIN-101 і його метаболітів, що також супроводжується тестуванням ефекту їжі на обраний кишковорозчинний склад з контрольованим вивільненням
Цілі: Первинна: Частина 1: ФК оцінка Оцінити фармакокінетичні (ФК) профілі MIN-101 і його основних метаболітів (BFB-520 і BFB-999) після введення 2 кишковорозчинних складів і 1 складу порівняння з модифікованим вивільненням (MR) MIN-101 у здорових чоловіків і жінок, що екстенсивно метаболізують (ЕМ) через цитохром P450 (CYP) 2D6. Вибрати 1 кишковорозчинний склад MR для застосування після їжі. Частина 2: Ефект їжі Оцінити вплив їжі (представленої у вигляді такої, що містить високий рівень жиру, висококалорійної їжі) на біодоступність MIN-101 і його основних метаболітів, коли обраний кишковорозчинний склад MR вводять у вигляді разової дози 32 мг здоровим CYP2D6 ЕМ чоловікам і жінкам. Вторинна: Частина 1: ФК оцінка Надати додаткову інформацію про безпеку і переносимість одноразових доз MIN-101 у здорових CYP2D6 ЕМ чоловіків і жінок. Оцінити взаємозв'язок між рівнями в плазмі MIN-101 і його основних метаболітів за параметрами ЕКГ, включаючи QT/QTcF Частина 2: Ефект їжі Оцінити безпеку і переносимість обраного складу MR у здорових CYP2D6 ЕМ чоловіків і жінок, після їжі, в порівнянні з прийомом натщесерце.
Методологія: Це одноцентрове двоетапне 1 фазове дослідження. Частина 1: ФК оцінка Частина 1 являє собою відкрите рандомізоване дослідження з 3 послідовностями лікування, з 3 періодами дослідження для оцінки профілю ФК MIN-101 і його метаболітів (BFB-520 і BFB-999) після одноразового перорального введення 3 складів MIN-101 (2 прототипи кишковорозчинних (GR) CR складів і 1 склад порівняння MR). Кожен суб'єкт отримає одну дозу кожного з складів протягом 3 періодів. Між цими трьома періодами буде період відмивання 14±2 дні. В цілому 16 здорових CYP2D6 ЕМ суб'єктів чоловічої або жіночої статі (з ідеальним рівним гендерним поділом, але не менше 6 для кожної статі) будуть дозовані для забезпечення даних по 12 оцінюваним суб'єктам. Щоб бути оцінюваними, суб'єкти повинні були отримати всі 3 склади і мати достатні дані для основної мети частини 1 дослідження. Суб'єкти повинні надати письмову інформовану згоду на участь в дослідженні до проведення оцінки або збору

лабораторних зразків. Суб'єкти будуть оцінюватися на предмет відповідності критеріям дослідження протягом періоду відбору. Після отримання письмової інформованої згоди повна історія хвороби буде задокументована. Буде проведено повний огляд, включаючи вимір показників життєво важливих функцій, ЕКГ (тричі), маси тіла і росту. Гематологія, клінічна хімія і аналіз сечі будуть виконані для всіх суб'єктів. Всі суб'єкти повинні бути готові використовувати прийнятний спосіб контролю народжуваності з подвійним бар'єром зі своїми партнерами від скринінгу і до 90 днів після останньої дози.

Частина 2: Ефект їжі

Суб'єкти, які завершили частину 1 дослідження повернуться і отримають додаткову одноразову пероральну дозу обраного прототипу GR після їжі, що дозволить оцінити вплив їжі шляхом порівняння ФК властивостей з тими, які отримані в частині 1. Частина 2 почнеться після аналізу ФК і даних з безпеки, щоб вирішити, який склад GR буде використовуватися. Після завершення частини 1 буде період відмивання протягом 14 ± 2 днів.

Оцінки в кінці дослідження або на початку скасування проводитимуться через 5-9 днів після останньої отриманої дози.

Кількість суб'єктів (планується):

В цілому 16 здорових CYP2D6 EM суб'єктів чоловічої або жіночої статі (з ідеальним рівним гендерним поділом, але не менше 6 для кожної статі) будуть дозовані для забезпечення даних по 12 оцінюваним суб'єктам.

Суб'єкти, відкликани з приводу небажаних явищ (НЯ), не пов'язаних з ДЛЗ, будуть замінені у міру необхідності для забезпечення 12 оцінюваних суб'єктів для частини 1 і для частини 2 в кінці клінічного дослідження. Суб'єкти, відкликани у зв'язку з НЯ, пов'язаними з ДЛЗ, заміні не підлягають.

Діагностика і основні критерії включення/виключення:

Критерії включення

Суб'єкти повинні відповідати всім наступним критеріям включення під час відбору, щоб бути зарахованим до дослідження:

1. Підтверджено, що генотип суб'єкта, який екстенсивно метаболізує за допомогою CYP 2D6 визначено як генотип суб'єкта, у якого є принаймні один функціональний аллель (* 1 або * 2), але немає нефункціонального алелю, що означає будь-яку комбінацію * 1 і * 2, і аллель зниженої функції (* 10, * 17 або * 41) допускається за допомогою документованих випробувань.

2. Суб'єкт дав добровільну письмову інформовану згоду перед виконанням будь-якої процедури, пов'язаної з дослідженням.

3. Повинен бути від 18 до 45 років включно.

4. Суб'єкт повинен бути здоровим чоловіком або жінкою, як зазначено нижче:

- Клінічні хімічні, гематологічні і аналізи сечі повинні бути в межах нормальних допустимих меж (якщо вони виходять за межі діапазону, за винятком калію, магнію і кальцію, вони повинні вважатися клінічно значущими, щоб бути виключаючими) і проводитися протягом 21 дня після отримання першої дози досліджуваного препарату.

- Індекс маси тіла від 18 до 30 кг/м² включно

- Нормальні показники життєдіяльності після 5 хв відпочинку в положенні лежачи:

- 95 мм рт. ст. <Систолічний артеріальний тиск <140 мм рт. ст.

- 50 мм рт. ст. <Діастолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст.

- 50 ударів в хв <частота серцевих скорочень <90 ударів в хв

- Нормальна ЕКГ з 12 відведеннями визначається як: P ≤120 мс, 120 мс <PR<210 мс, QRS

<120 мс, QTc (Fridericia) ≤ 430 мсек для чоловіків і ≤ 440 мсек для жінок (може бути прийнята неповна блокада правої ніжки пучка)

5. Згода утримуватися від всіх ліків (за винятком дозволеного контролю народжуваності, визначеного в умовах включення 6), включаючи ліки, що відпускаються без рецепта і за рецептом (включаючи вітаміни і натуральні або рослинні лікарські засоби, наприклад звіробій), протягом 21 дня перед першою дозою з ДЛЗ в період 1 до виписки з дослідження (закінчення медичного періоду після дослідження після періоду 4)

6. Суб'єкт погоджується використовувати такі Способи контролю народжуваності:

Суб'єкти жіночої статі, що володіють дітородним потенціалом, повинні бути готові використовувати два Способи контрацепції протягом і до 30 днів після завершення дослідження. Один з яких повинен бути високоефективним способом, який визначається як спосіб, який приводить до низької частоти відмов (тобто менше 1 % в рік) при послідовному і правильному використанні.

Наступні високоефективні Способи контрацепції, прийнятні для даного дослідження:

- Хірургічна стерилізація (тобто двостороння перев'язка маткових труб/сальпінгектомія,

гістеректомія для суб'єктів або партнерів жіночої статі; вазектомія для суб'єктів або партнерів чоловічої статі) - Розміщення внутрішньоматкової спіралі або внутрішньоматкової системи - Гормональна контрацепція (імплантант, пластир, ін'єкція) БУДЬ ЛАСКА, ЗВЕРНІТЬ УВАГУ: Оральні гормональні контрацептиви не дозволені в даному дослідженні. Істинна статева стриманість, коли це відповідає звичайному способу життя суб'єкта, періодичне утримання (наприклад, календарна овуляція, симптоматичні, постовуляційні способи, оголошення утримання протягом усього періоду випробування і абстиненція НЕ є прийнятними способами контрацепції) Наступні прийнятні Способи можуть бути використані як друга форма контрацепції під час дослідження: - Бар'єрні Способи для суб'єктів жіночої статі включають в себе використання презерватива партнером або використання суб'єктом окклюзійного ковпачка [діафрагми або ковпачка шийки/зводу] із сперміцидною піною, гелем, плівкою, кремом або супозиторієм Пацієнти жіночої статі, які перебувають в постменопаузі (визначається як спонтанна аменорея протягом принаймні 1 року або спонтанна аменорея протягом принаймні 6 місяців, підтверджена результатом аналізу рівня фолікулостимулюючого гормону [FSH] ≥ 40 МО/мл), мають право на участь в даному дослідженні. Суб'єкти чоловічої статі Суб'єкти чоловічої статі, які були стерилізовані або мають партнерів, які не здатні до дітородіння (включаючи гомосексуальних чоловіків), повинні використовувати один бар'єрний спосіб контрацепції. Це необхідно для запобігання ненавмисного впливу на партнера досліджуваного препарату через насінну рідину (для чоловіків це повинен бути презерватив або використання їх партнером окклюзійного ковпачка [діафрагми або ковпачка шийки/зводу]). Суб'єкти чоловічої статі, у яких є партнери з дітородним потенціалом, повинні бути готові використовувати один бар'єрний спосіб контрацепції зі своїми партнерами на протязі всього дослідження (використання презерватива або їх партнером окклюзійного ковпачка [діафрагми або ковпачка шийки/зводу]). Їхні партнери також повинні використовувати вискоєфективний спосіб контролю над народжуваністю, який визначається як спосіб, який призводить до низької частоти відмов (тобто менше 1 % в рік) при послідовному і правильному використанні, наприклад, стерилізацію, імплантацію, ін'єкції, комбіновані оральні контрацептиви, і внутрішньоматкові пристрої на термін до 90 днів після завершення дослідження. Суб'єкти повинні погодитися повідомити досліднику, якщо їх партнер завагітніє в цей час. 7. Повинні бути готові і здатні спілкуватися, і брати участь у всьому дослідженні. Готові з'їдати всю їжу, що надається на протязі всього дослідження
Критерії виключення Суб'єкти, що відповідають будь-якому з наступних критеріїв виключення, не повинні брати участь в дослідженні: 1. Історія клінічно значущих захворювань шлунково-кишкового тракту (особливо пептичні виразки, шлунково-кишкові кровотечі, виразковий коліт, хвороба Крона або синдром роздратованого кишечника); ниркова, печінкова, неврологічна, гематологічна, ендокринна, онкологічна, легенева, імунологічна або психіатрична хвороба (особливо ті, у яких в анамнезі були клінічно значущі депресії, суїцидальні думки або спроби самогубства), або серцево-судинні захворювання або будь-які інші стани, які, на думку основного дослідника, поставлять під загрозу безпеку суб'єкта або вплинуть на достовірність результатів дослідження 2. Гостра діарея або закреп за 7 днів до передбачуваного першого дня дослідження. Якщо перевірка проводиться за > 7 днів до першого дня дослідження, цей критерій буде визначено в перший день дослідження. Діарея визначається як прохід рідких фекалій і/або частота стулу > 3 разів на день. Закреп буде визначатися як нездатність звільняти кишечник частіше, ніж через день. 3. Суб'єкт здавав кров протягом 90 днів або плазму протягом 30 днів після введення дози 4. Регулярне вживання алкоголю у чоловіків > 21 од. в тиждень і у жінок > 14 од. на тиждень (1 од. = ½ пінти пива, 25 мл 40 % спирту або 125 мл вина) 5. Суб'єкт має пограничний або довгий інтервал Fridericia QTc, який визначається показаннями скринінгу > 430 мсек для чоловіків і > 440 для жінок або особисту або сімейну історію синдрому довгого QT 6. Суб'єкт брав участь у клінічному випробуванні протягом 90 днів до початку дослідження 7. Жінки, які вагітні або годують грудьми 8. Суб'єкт використовував будь-які рецептурні ліки або ліки, що відпускаються без рецепта

(ОТС), включаючи вітамінні добавки, протягом 21 дня до дня -1 9. Суб'єкта лікували будь-якими відомими препаратами, що змінюють ферменти P450 2D6 або 3A4 (наприклад, бета-блокатори, антидепресанти, антипсихотичні засоби, деякі антибіотики, такі як еритроміцин, кетоконазол, рифампіцин, триметоприм або кларитроміцин, бензодіазепин, такий як альпразолам або мідазолам, антигістамінні лікарські засоби, такі як хлорфенірамін, блокатори кальцієвих каналів, такі як амлодипін або дилтіазем, або інгібітори PDE5) протягом 30 днів до дослідження 10. Суб'єкт курих або використовував нікотинові продукти протягом 2 місяців до або під час дослідження 11. Суб'єкт звернувся за порадою або був спрямований до терапевта або консультанта із-за зловживання алкоголем, не медичними препаратами, лікарськими препаратами або іншими речовинами, наприклад, розчинниками 12. Суб'єкт має позитивний аналіз крові на ВІЛ, поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) і антитіла до гепатиту С 13. Будь-яке поточне або попереднє вживання наркотиків, таких як опіати, кокаїн, екстазі або амфетаміни для внутрішньовенного введення, і/або позитивний аналіз сечі на алкоголь або наркотики. Суб'єкти, які допускали випадкове вживання канабісу в минулому, не будуть виключені, якщо вони проходять негативний тест на зловживання наркотиками і утримуються від вживання канабісу протягом не менше 3 місяців. 14. Суб'єкт має теперішнє неконтрольоване внутрішнє захворювання (тобто активну інфекцію) або мав клінічно значиме захворювання протягом останніх 30 днів до дня -1. 15. Суб'єкт переніс серйозну операцію в області шлунково-кишкової хірургії протягом 28 днів після початку дослідження або за 12 місяців до дослідження. Невиконання вимоги дослідника до придатності до участі з якоїсь іншої причини. 16. Невиконання вимоги дослідника до придатності до участі з якоїсь іншої причини.
Тестовий продукт, дозування і спосіб застосування: Частина 1: Після голодування протягом 10 год. протягом ночі, вранці в дні дозування, досліджуваний лікарський засіб буде вводитися з 240 мл негазованої води. Суб'єкти отримають першу їжу під час обіду. Суб'єкти отримуватимуть одне пероральне введення кожної з наступних схем у випадковому порядку, з інтервалом 14 ± 2 дні для відмивання: Схема А: 32 мг MIN-101 поточного складу з модифікованим вивільненням (склад порівняння), ідентифікованого як склад MR-32, вводять натщесерце Схема В: 32 мг MIN-101 кишковорозчинного складу CR, ідентифікованого як GR-01: вводять натщесерце Схема С: 32 мг MIN-101 кишковорозчинними складу CR, ідентифікованого як GR-02: вводять натщесерце Частина 2: У другій частині суб'єкти отримають 1 пероральну дозу обраного кишковорозчинного складу CR (GR-01 або GR-02) після їжі. Після голодування протягом 10 годин протягом ночі, вранці 1-го дня, суб'єктам буде надано з високим вмістом жиру, висококалорійний сніданок перед введенням досліджуваного препарату. Суб'єкти будуть споживати їжу протягом 25 хв або менше. Після завершення прийому їжі і через 30 хв після початку прийому їжі вводиться досліджуваний лікарський засіб. Всі досліджувані препарати будуть вводитися перорально з 240 мл негазованої води. Вода буде додаватися за бажанням, за винятком 1 год. до і 1 год. після прийому препарату.
Еталонна терапія, дозування і спосіб застосування: Не застосовується. 32 мг MIN-101 чинного складу з модифікованим вивільненням для використання в порівнянні.
Тривалість участі суб'єкта/тривалість дослідження/тривалість лікування: Відбір: До 21 дня до початку першої дози 1 Інституціоналізація: 3 ранку дня -1 до дня 4 протягом 4 окремих періодів Період відмивання: 14 ± 2 дні після попереднього періоду дозування Останній прийом дослідження: 7 (± 2 дні) днів після останньої дози Загальна тривалість дослідження (включаючи період обстеження 21 день): До 78 днів.
КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ

Фармакокінетика:

Плазма буде зберігатися при температурі -80°C до аналізу. Зразки плазми будуть проаналізовані на наявність MIN-101 і його метаболітів BFB-520 і BFB-999 з використанням перевіреного способу PX-MC/MC.

Зразки крові для MIN-101 будуть зібрані в моменти часу 0 (до введення дози), 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5,6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 48, 60 і 72 год. після введення дози в 1-й день всіх періодів. Наступні ключові параметри ФК в плазмі будуть розраховані з використанням НЕ компартментальних способів: $C_{\max}$, $T_{\max}$, T_{lag} , часткова AUC (наприклад, AUC_{12} , AUC_{24}), AUC_{last} , AUC_{∞} , і $t_{1/2}$. Додаткові ФК параметри можуть бути включені, якщо це буде визнано доцільним.

ЕКГ буде уточнена, так як буде проведена оцінка ФК/ФД

Вплив на серцево-судинні змінні буде оцінюватися за допомогою описової статистики і частотних таблиць. Ці таблиці будуть включати спостережувані значення і зміни від Базових значень (ЕКГ до введення дози буде використовуватися як Базовий рівень), щоб дозволити виявляти клінічно значущі зміни у людей.

Змінними ЕКГ, які будуть проаналізовані, є частота серцевих скорочень, інтервал PR, інтервал QRS, інтервал QT і інтервал QTc, скориговані на частоту серцевих скорочень з використанням QTcF. Значення QTcF будуть зведені в таблицю для їх абсолютних значень, а також зведені в таблицю щодо базових вимірів, щоб виявити окремі зміни QTcF.

Описова статистика інтервалів QTcF і змін в порівнянні з базовою лінією буде підсумовуватися в кожен запланований момент часу. Відсоток суб'єктів з інтервалом QTc > 450 мсек, > 480 мсек або ≥ 500 мсек буде підсумований, так само як відсоток суб'єктів з інтервалом QTcF, що збільшився в порівнянні з базовою лінією від 30 до 59 мсек або ≥ 60 мсек.

Повідомлятиметься про важливі відхилення у формі хвилі ЕКГ, які є змінами в порівнянні з показаннями базової лінії (наприклад, зміни в морфології зубця T або виникнення хвиль U).

Безпека і Переносимість:

Частота небажаних явищ і клінічно значущих відхилень від норми лабораторних показників, показників життєдіяльності і ЕКГ будуть реєструватися на підставі даних, отриманих від дослідника, і звітів суб'єктів.

СТАТИСТИЧНІ МІРКУВАННЯ

Розмір вибірки: Розмір вибірки для цього дослідження заснований на кількісному і якісному розгляді. У попередньому досвіді одноразового прийому з суб'єктами ЕМ коефіцієнт дисперсії (CV) між суб'єктами для AUC в плазмі і $C_{\max}$ для еталонної композиції MIN-101 оцінювався приблизно в 30 % і 50 % відповідно. Отже, обраний розмір вибірки від 12 до 16 повинен бути достатнім для досягнення цілей даного дослідження і виявлення рідкісних небажаних явищ, якщо така подія, ймовірно, пов'язано з лікуванням за допомогою MIN-101. Будуть вжиті всі зусилля, щоб рівна кількість чоловіків і жінок були зареєстровані для дослідження.

Фармакокінетика: Фармакокінетичні параметри будуть підсумовуватися за середнім значенням, стандартного відхилення, стандартної помилки середнього значення, коефіцієнту варіації, мінімуму, медіані і максимуму, в залежності від ситуації, для кожного складу і між обраним складом MR для кожного стану їжі. 90-відсоткові довірчі інтервали для відношення середньої логарифмованої плазмової часткової AUC, AUC_{last} і AUC_{∞} і $C_{\max}$ будуть побудовані з використанням оціночних середніх найменших квадратів і дисперсії всередині суб'єкта з моделі змішаних ефектів.

При необхідності буде проведено додатковий аналіз, включаючи взаємозв'язок між рівнями MIN-101 в плазмі і його основними метаболітами і змінами в інтервалах QTcF.

Безпека: Безпека і переносимість MIN-117 будуть засновані на огляді індивідуальних значень і зведеної статистики. Частота виникнення небажаних явищ, що виникають при лікуванні, буде зведена в таблицю за кількістю і відсоткам. Аномалії в клінічній лабораторних показниках, показниках життєдіяльності і ЕКГ будуть засновані на заздалегідь визначених нормальних діапазонах і будуть зведені в таблицю по групах доз, що показує кількість і відсоток суб'єктів.

У прикладах 8-11 докладно описано відкрите рандомізоване дослідження з 3 послідовностями лікування, з 3 періодами дослідження для оцінки профілю ФК MIN-101 і його метаболіту BFB-520 після одноразового перорального введення 3 складів MIN-101 (2 прототипи кишковорозчинних (GR) CR складів (GR-01 і GR-02) і 1 склад порівняння MR (MR32)). Кожен суб'єкт отримував одну дозу кожного з складів протягом 3 періодів. Між цими трьома періодами був період відмивання 14 ± 2 дні.

У прикладах показані різні таблиці, які включають тимчасової профіль концентрацій в плазмі

різних сполук, включаючи, наприклад, 1Н-ізоіндол-1-он, 2 -[[1-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро, тобто, Сполуку (I). У цих таблицях використання "MIN101" або "MIN101" призначене для позначення вільної основи, тобто Сполуки (I).

5 Приклад 8: Фармакокінетичний аналіз in vivo MIN-101 в таблетках CRGR-01, таблетках CRGR-02 і капсулах 32 мг MR (MR32) ($\tau=72$ год.)

MR32-12 суб'єктів (перехресн.)

Геом. середнє $C_{\max}$: 28,34 нг/мл

Медіана $T_{\max}$: 2,00 год.

AUC ($0-\tau$): 291,55 нг·год./мл

10

Таблиця 8

MR32 Середні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі

MR32	MR32 MIN-101 концентрації в плазмі і AUC _{0-t}			
Год	СЕРЕДНЄ	Sd	Sm	CV %
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	6,56	7,42	6,46	113,08
1	19,68	7,24	5,44	36,77
1,5	23,96	7,68	6,33	32,04
2	24,16	7,89	5,97	32,64
2,5	24,68	6,47	5,19	26,24
3	22,06	5,41	4,71	24,54
3,5	20,34	5,38	4,21	26,46
4	19,45	5,61	4,92	28,83
5	21,54	10,08	7,17	46,80
6	15,19	6,89	4,91	45,33
7	11,89	5,89	3,82	49,52
8	10,36	4,69	3,39	45,27
10	12,46	5,94	4,95	47,65
12	12,66	5,64	4,41	44,58
14	10,33	4,86	3,96	47,05
16	7,74	3,14	2,64	40,56
20	4,12	2,26	1,85	54,83
24	3,11	1,62	1,48	52,21
28	2,39	2,24	1,38	93,57
32	1,45	1,42	0,96	97,56
36	0,96	1,15	0,65	119,73
48	0,20	0,35	0,27	176,68
60	0,03	0,12	0,06	346,41
72	0,04	0,13	0,07	346,41
$C_{\max}$, нг/мл	29,52	9,00	6,70	30,48
$T_{\max}$, ч	2,42	1,33	0,99	54,98
AUC _{0-t} год.·нг/мл	291,55	66,12	53,61	22,68

Дивіться Фіг. 4.

GR-01-12 суб'єктів (перехресн.)

Геом. середнє $C_{\max}$: 18,82 нг/мл

Медіана $T_{\max}$: 4,50 год.

AUC ($0-\tau$): 284,52 нг · год./мл

Відносна біодоступність у порівнянні з MR32: F % $C_{\max}$: 69,9 %, F % AUC($0-\tau$): 101,3 %

15

Таблиця 9

GR-01 Індивідуальні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі

GR-01	GR-01 Середні значення MIN-101 концентрація в плазмі (год*нг/мл) і AUCo-t (год*нг/мл)											
Години	1-MIN-101	2-MIN-101	3-MIN-101	4-MIN-101	5-MIN-101	7-MIN-101	8-MIN-101	9-MIN-101	10-MIN-101	11-MIN-101	12-MIN-101	13-MIN-101
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,23	0,00	0,00	0,00
1,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,42	0,00	0,00	7,98
2	3,83	5,42	10,08	2,50	0,00	0,00	13,23	0,00	0,71	16,03	0,48	8,14
2,5	18,36	13,62	11,67	12,14	0,00	3,45	12,42	3,00	12,78	24,17	23,30	7,82
3	17,88	17,51	11,10	13,88	0,00	12,78	11,08	24,02	12,98	28,68	28,00	16,13
3,5	18,68	21,53	10,97	12,31	8,82	10,89	10,84	28,13	13,66	23,78	24,01	12,18
4	20,80	18,03	8,23	11,88	15,33	9,63	8,04	22,91	17,64	24,78	22,69	11,30
5	17,66	17,34	8,66	14,68	15,63	8,44	14,90	17,88	12,92	24,49	12,88	12,89
6	15,26	14,41	6,89	13,19	13,39	6,06	12,36	11,72	7,62	19,24	3,84	10,42
7	9,61	11,29	8,28	12,62	10,60	4,71	11,51	13,98	6,70	17,93	9,72	9,09
8	7,48	7,30	6,58	11,88	10,31	3,91	8,19	16,03	13,38	14,19	9,82	8,92
10	4,30	5,10	12,66	11,89	5,19	2,71	18,08	17,00	18,69	8,86	13,19	10,89
12	9,46	8,88	10,34	20,18	7,24	3,08	12,22	13,92	18,31	11,18	13,39	12,47
14	13,11	10,14	12,61	17,73	7,12	3,62	12,85	12,02	14,42	11,67	20,32	6,38
16	10,98	8,36	12,89	16,88	6,40	3,18	7,19	11,26	18,43	13,39	19,44	6,92
20	5,84	3,88	4,99	8,39	4,98	2,80	2,44	7,98	6,92	9,78	5,92	3,23
24	5,87	1,84	3,21	6,73	6,31	2,38	2,89	12,21	3,90	19,97	3,63	7,08
28	4,31	1,64	3,18	3,59	3,81	2,38	1,47	7,87	3,78	18,31	0,54	6,80
32	3,60	1,96	2,73	1,16	3,86	0,90	0,69	3,96	2,79	7,99	0,87	3,46
36	2,37	1,66	1,34	0,54	2,14	12,29	0,50	1,66	0,96	3,73	0,37	2,86
48	1,33	0,73	0,28	0,00	2,64	2,65	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,76
60	0,00	0,48	0,00	0,00	1,33	1,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48
72	0,00	0,89	0,00	0,00	0,41	0,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,27
С _{max} нг/мл	20,8	21,5	12,7	20,2	15,3	12,8	18,1	28,2	18,1	28,7	28,0	12,7
У _{max} год	4,0	3,6	10,0	12,0	5,0	3,0	10,0	3,5	10,0	3,0	3,0	5,0
AUC _{0-∞} год*нг/мл	281,6	219,3	230,1	309,7	262,8	267,9	212,8	367,2	289,7	430,4	279,6	283,6
F AUC	84,0	93,6	98,8	172,8	92,0	112,9	89,0	92,9	76,9	143,9	76,0	92,9
F C _{max}	98,3	72,9	48,8	110,6	84,2	98,1	74,4	86,4	37,7	118,9	78,6	48,7

Таблиця 10

GR-01 Середні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі

GR-01	GR-01 MIN-101 концентрації в плазмі і AUCo-t			
Год	СЕРЕДНЕ	Sd	Sm	CV %
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,35	1,22	0,65	346,41
1,5	1,25	2,77	1,95	220,78
2	5,75	5,57	4,67	96,91
2,5	11,71	7,46	5,46	63,69
3	15,54	7,84	6,08	50,45
3,5	16,04	7,01	5,89	43,68
4	15,99	6,08	5,27	38,00
5	14,62	4,60	3,26	31,47
6	11,35	4,17	3,35	36,70
7	10,33	3,58	2,64	34,63
8	9,39	3,93	3,25	41,81
10	10,69	5,39	4,42	50,45
12	11,26	4,65	3,48	41,34
14	11,76	4,67	3,33	39,73
16	10,58	4,87	3,96	46,01
20	5,49	2,33	1,85	42,48

24	5,57	3,30	2,58	59,31
28	3,96	2,80	2,04	70,67
32	3,10	2,06	1,50	66,68
36	2,42	3,33	2,05	137,50
48	0,77	0,92	0,77	119,51
60	0,30	0,51	0,40	171,48
72	0,15	0,24	0,20	159,83
C _{max} , нг/мл	19,59	5,74	4,61	29,30
T _{max} , год.	6,00	3,43	3,00	57,19
AUC _{0-t} год.*нг/мл	284,52	60,83	41,49	21,38
F AUC	101,30	29,16	20,90	28,79
F C _{max}	69,90	23,92	17,04	34,22

Дивіться Фіг. 5.

GR-02-12 суб'єктів (перехресн.)

Геом. середнє C_{max}: 15,43 нг/мл

Медіана T_{max}: 14,00 год.

AUC (0-tau): 253,01 нг · год./мл

Відносна біодоступність у порівнянні з MR32: F% C_{max}: 54,33 %, F% AUC_(0-tau): 86,9 %

Таблиця 11

GR-02 Індивідуальні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі

Година	Середні значення концентрації MIN-101 в плазмі (нг·мл) та AUC _{0-t} (нг·мл·год)												
	1:00N-101	2:00N-101	3:00N-101	4:00N-101	5:00N-101	7:00N-101	8:00N-101	9:00N-101	10:00N-101	11:00N-101	12:00N-101	13:00N-101	14:00N-101
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,41	0,00	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,5	2,12	0,00	1,07	0,00	1,17	1,09	0,00	1,24	2,40	1,02	0,00	2,79	17,37
3	4,71	0,41	2,00	0,00	2,06	1,02	0,00	2,00	2,07	0,00	4,14	2,01	11,48
3,5	6,30	1,16	0,20	0,20	2,10	2,14	1,00	3,14	0,27	11,72	7,24	3,02	14,23
4	0,70	2,20	2,00	1,17	2,10	2,20	1,21	3,40	0,24	12,00	0,00	3,40	12,30
5	0,00	0,00	3,40	0,00	10,40	2,07	2,00	4,07	7,02	14,00	7,70	0,00	11,07
6	7,00	0,00	2,01	0,00	10,00	3,07	1,04	4,24	0,04	11,30	0,00	0,00	0,70
7	0,00	0,00	3,00	0,00	7,32	3,10	2,00	4,02	4,00	10,70	0,21	0,10	0,07
8	0,11	4,20	0,00	0,14	0,40	2,20	2,00	0,70	0,02	0,20	11,43	0,00	10,00
10	4,00	3,27	3,07	0,07	11,00	4,20	3,20	0,20	0,20	10,20	12,00	11,10	10,14
12	10,00	2,01	0,21	0,24	20,20	3,27	0,21	0,07	21,00	17,00	13,00	10,10	20,00
14	11,02	7,04	2,07	10,00	10,70	3,40	3,77	10,10	11,10	10,00	10,27	0,00	20,00
16	0,07	0,70	11,40	7,00	10,00	0,32	2,01	10,04	0,00	0,32	10,04	7,00	10,70
20	10,00	0,27	0,02	0,77	0,34	0,10	0,04	7,00	4,00	0,04	0,00	0,04	0,44
24	0,20	4,00	0,07	0,00	0,00	10,00	0,04	10,07	0,00	7,40	12,70	10,30	3,07
28	0,23	0,21	4,04	4,40	1,04	10,20	0,00	10,00	10,72	0,20	10,00	7,00	3,04
32	0,23	4,04	0,21	0,20	0,44	0,00	0,00	7,02	0,00	0,00	4,70	4,00	1,00
36	4,04	2,70	1,00	2,12	0,00	0,07	0,00	4,07	4,00	1,00	2,00	3,40	0,40
48	1,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40	0,00	0,01	0,00	0,00	0,20	0,04	0,00
60	0,00	1,34	0,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00
72	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C _{max} нг/мл	15,1	7,0	11,0	10,7	20,0	13,2	0,3	11,0	21,0	17,7	10,0	10,2	20,0
T _{max} год	12,0	14,0	10,0	14,0	12,0	0,0	12,0	14,0	12,0	10,0	10,0	10,0	14,0
AUC _{0-t} нг·мл·год	310,0	100,0	100,0	100,0	247,4	202,2	0,0	200,0	270,7	200,0	207,4	200,0	200,0
F AUC	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0
F C _{max}	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0	00,0

Таблиця 12

GR-02 Середні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі

GR-02	GR-02 MIN-101 концентрації в плазмі і AUC _{0-t}			
Год	СЕРЕДНЕ	Sd	Sm	CV %
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,16	0,59	0,31	375,28
2	0,68	1,95	1,04	286,76
2,5	1,98	3,29	1,89	166,30
3	3,22	3,03	1,90	94,21
3,5	4,69	4,39	3,38	93,69
4	5,20	4,14	3,38	79,73
5	7,05	3,94	3,24	55,85
6	6,16	3,20	2,68	51,99
7	5,86	2,63	2,09	44,82
8	5,95	2,84	2,19	47,70
10	7,86	4,27	3,79	54,29
12	12,81	7,69	6,62	60,04
14	12,06	7,28	5,35	60,38
16	10,63	5,24	3,98	49,25
20	6,23	2,37	1,75	37,95
24	7,72	4,01	3,23	52,01
28	6,49	4,15	3,47	63,88
32	4,36	2,90	2,24	66,52
36	2,35	1,62	1,26	69,09
48	0,50	0,34	0,29	68,40
60	0,21	0,41	0,30	197,87
72	0,02	0,08	0,04	375,28
С _{тах} , нг/мл	15,43	6,70	5,37	43,38
Т _{тах} , год.	15,23	5,20	3,67	34,12
AUC _{0-t}	253,01	85,28	65,81	33,71
год.*нг/мл	86,94	24,39	16,36	28,05
F AUC	54,33	23,09	17,99	42,50
F С _{тах}				

Дивіться Фіг. 6.

Таблиця 13

Порівняння плазмових концентрацій MR32, GR-01 і GR-02 MIN-101

MR32 GR01 і GR02 Середнє значення MIN-101 концентрація в плазмі (нг/мл)			
Години	MR32-Сер.	GR01- Сер.	GR02- Сер.
0	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00
0,8	6,56	0,00	0,00
1	19,68	0,35	0,00
1,5	23,96	1,25	0,16
2	24,16	5,75	0,68
2,5	24,68	11,71	1,98
3	22,06	15,54	3,22
3,5	20,34	16,04	4,69
4	19,45	15,99	5,20
5	21,54	14,62	7,05
6	15,19	11,35	6,16

7	11,89	10,33	5,86
8	10,36	9,39	5,95
10	12,46	10,69	7,86
12	12,66	11,26	12,81
14	10,33	11,76	12,06
16	7,74	10,58	10,63
20	4,12	5,49	6,23
24	3,11	5,57	7,72
28	2,39	3,96	6,49
32	1,45	3,10	4,36
36	0,96	2,42	2,35
48	0,20	0,77	0,50
60	0,03	0,30	0,21
72	0,04	0,15	0,02
Max нг/мл	29,5	19,6	15,4
Tmax год.	2,4	6,0	15,2
AUC0-t год.*нг/мл	291,6	284,5	253,01
F AUC	Стандт.	101,3	86,94
F Cmax	Стандт.	69,9	54,33

Дивіться Фіг. 7.

Таблица 14

Порівняння концентрацій в плазмі MR32, GR-01 і GR-02 MIN-101 - швидкість збільшення і зменшення.

MR32 і GR-01 Середнє значення MIN-101 Швидкість збільшення і зменшення концентрацій в плазмі (нг/мл)/год.			
Год	Рівень MR32	Рівень GR-01	Рівень GR-02
0	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00
0,5	26,25	0,00	0,00
1	26,24	0,70	0,00
1,5	8,56	1,80	0,31
2	0,39	9,00	1,05
2,5	1,03	11,92	2,60
3	0,00	7,66	2,48
3,5	0,00	1,00	2,94
4	0,00	0,00	1,02
5	2,09	0,00	1,85
6	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,09
10	1,05	0,65	0,96
12	0,10	0,29	2,48
14	0,00	0,25	0,00
16	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00
24	0,00	0,02	0,37
28	0,00	0,00	0,00
32	0,00	0,00	0,00
36	0,00	0,00	0,00
Vmax (нг/мл)/год.	26,2	11,9	2,9
Час Vmax	0,50	2,50	3,50
Тест/MR32	Стандт.	0,45	0,11

- 5 Протягом кожного часового інтервалу (dt) концентрація в плазмі (Cp) MIN-101 збільшується або зменшується. Від t=0 до Tmax швидкість збільшення $V_{\max}=d(C_p)/dt$. Після Vmax показники

знижуються. Дивіться Фіг. 8.

Приклад 9: Фармакокінетичний аналіз in vivo BFB-520 в таблетках CR GR-01, таблетках CR GR-02 і капсулах 32 мг MR (MR32) ($\tau_{1/2}=72$ год.)

MR32-12 суб'єктів (перехресн.)

5 Геом. середнє C_{max} : 1,77 нг/мл

Медіана T_{max} : 6,00 год.

$AUC_{(0-\tau)}$: 30,26 нг · год./мл

Таблиця 15

MR32 Індивідуальні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі

MR32	Концентрації в плазмі (нг/мл)											
Година	1-BFB-520	2-BFB-520	3-BFB-520	4-BFB-520	5-BFB-520	7-BFB-520	8-BFB-520	9-BFB-520	10-BFB-520	15-BFB-520	12-BFB-520	13-BFB-520
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,04	0,00	0,00	0,03	0,02	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
1,5	1,00	0,00	0,00	0,00	0,72	0,01	0,70	1,00	0,40	1,00	1,10	0,00
2	1,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,40	0,00	1,41	1,00	0,00
2,5	1,44	0,70	0,00	0,00	1,10	0,00	0,00	2,40	1,10	1,00	1,70	0,70
3	1,37	0,04	0,00	1,10	1,00	1,10	1,10	0,00	1,00	1,00	1,00	0,74
3,5	1,72	1,00	0,01	1,00	1,44	1,00	1,00	2,01	1,00	1,01	1,04	0,04
4	2,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,21	1,00	2,00	1,00	1,77	2,00	0,00
5	1,01	1,10	1,00	0,00	1,04	1,10	1,00	2,00	2,00	2,00	1,01	1,00
6	1,01	1,00	0,00	0,00	1,70	0,00	1,00	2,00	2,10	1,04	1,70	1,10
7	1,01	0,00	0,00	0,00	1,40	0,04	0,00	2,00	2,01	2,10	1,10	1,01
8	1,00	0,00	0,71	0,70	1,00	1,01	1,10	2,00	2,10	1,00	1,40	1,00
10	1,27	1,00	1,00	0,00	1,00	0,70	1,70	1,00	2,70	2,00	1,44	1,01
12	0,70	1,00	0,00	0,04	1,00	0,00	1,40	1,00	2,10	2,00	1,00	0,71
14	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,70	1,00	2,00	2,00	2,74	1,00	0,00
16	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	1,00	1,70	1,00	1,00	1,00	0,01
20	1,40	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,70	1,00	0,00	1,00	0,00	0,41
24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77	0,47	0,00	0,70	0,00	0,00	0,00
28	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,44	0,00	0,40	0,00	0,00	0,00	0,01
32	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Max нг/мл	2,0	1,2	1,1	1,4	1,8	1,2	1,7	3,3	3,1	2,7	2,9	1,1
T_{max} год	4,0	10,0	10,0	4,0	6,0	4,0	10,0	3,0	6,0	14,0	4,0	6,0
$AUC_{(0-\tau)}$ (нг·год./мл)	34,7	20,1	18,7	18,3	27,2	22,8	24,8	42,3	47,2	45,7	34,5	28,8

Таблиця 16

MR32 Середні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі

MR32	MR32 BFB-520 концентрації в плазмі і AUC_{0-t}			
Год	СЕРЕДНЄ	Sd	Sm	CV %
0	0,00			
0,25	0,00	0,29	0,23	68,42
0,5	0,00	0,33	0,28	41,40
1	0,42	0,51	0,36	48,77
1,5	0,81	0,45	0,36	37,60
2	1,04	0,68	0,46	46,84
2,5	1,21	0,58	0,43	38,99
3	1,46	0,48	0,40	31,20
3,5	1,49	0,67	0,54	42,36
4	1,55	0,69	0,55	44,45
5	1,59	0,68	0,57	47,23
6	1,55	0,75	0,57	49,53
7	1,44	0,66	0,53	44,91
8	1,51	0,63	0,46	52,49
10	1,48	0,77	0,60	54,91

12	1,21	0,44	0,36	43,42
14	1,40	0,34	0,27	40,36
16	1,01	0,22	0,18	44,39
20	0,85	0,26	0,19	75,95
24	0,50	0,26	0,21	168,74
28	0,35	0,18	0,09	346,41
32	0,15			
36	0,05			
48	0,00			
60	0,00			
72	0,00			
Мах, нг/мл	1,91	0,80	0,65	41,65
T _{max} , год.	6,92	3,65	3,06	52,84
AUC _{0-t} год.*нг/мл	30,26	11,35	9,43	37,51

Дивіться Фіг. 9.

GR-01-12 суб'єктів (перехресн.)

Геом. середнє C_{max}: 1,77 нг/мл

5

Медіана T_{max}: 6,00 год.

AUC_(0-tau): 27,48 нг · год./мл

Відносна біодоступність у порівнянні з MR32: F % C_{max}: 80,48 %, F % AUC_(0-tau): 96,1 %

Таблиця 17

GR-01 Індивідуальні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі

Година	GR01 BFB-520 концентрація в плазмі (нг/мл) і AUC _{0-t} год*нг/мл											
	1-БФВ-520	2-БФВ-520	3-БФВ-520	4-БФВ-520	5-БФВ-520	7-БФВ-520	9-БФВ-520	9-БФВ-520	10-БФВ-520	11-БФВ-520	13-БФВ-520	13-БФВ-520
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,28	0,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,38	0,00	0,00
2,5	0,00	0,00	0,43	0,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48	0,00	0,28	0,00
3	0,42	0,71	0,48	0,44	0,00	0,28	0,00	0,60	0,63	0,00	0,58	0,38
3,5	0,54	1,09	0,50	0,47	0,00	0,38	0,57	1,28	0,74	1,00	0,00	0,42
4	0,64	1,54	0,49	0,63	0,39	0,39	0,48	1,41	1,08	1,29	0,72	0,91
5	1,01	0,98	0,38	0,72	0,62	0,51	0,75	1,06	1,13	1,45	0,00	0,51
6	1,07	1,07	0,43	0,78	0,93	0,54	0,85	1,47	0,85	1,19	0,72	0,54
7	1,28	1,28	0,37	0,92	0,93	0,51	0,98	1,47	0,71	1,47	0,74	0,80
8	1,17	1,07	0,44	1,10	1,03	0,68	0,78	1,00	1,37	1,03	1,06	0,74
10	0,88	0,96	0,68	1,23	0,77	0,33	1,28	1,72	1,84	1,32	1,37	0,98
12	0,66	0,77	0,56	1,38	0,68	0,32	0,91	1,40	1,74	0,78	2,28	1,08
14	1,00	0,87	0,72	1,73	0,74	0,40	1,54	1,04	1,62	1,11	1,11	1,00
16	1,00	0,71	0,83	1,80	0,51	0,43	1,08	1,49	1,00	1,24	1,11	0,95
20	0,69	0,79	0,63	1,68	0,67	0,40	0,71	1,73	1,13	1,44	1,17	0,98
24	0,67	0,51	0,43	0,85	0,50	0,00	0,38	1,31	0,87	1,00	0,00	0,98
28	0,72	0,36	0,80	0,58	0,69	0,00	0,38	1,15	0,92	1,27	0,60	0,98
32	0,33	0,28	0,28	0,30	0,48	0,44	0,00	0,87	0,62	0,68	0,38	0,43
36	0,28	0,00	0,00	0,00	0,38	1,10	0,00	0,38	0,00	0,51	0,00	0,42
48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Мах 80/10,3	1,2	1,3	0,9	1,8	1,0	1,1	1,3	1,9	1,8	1,9	2,3	1,1
T _{max} ГОД	7,0	7,0	16,0	16,0	5,0	38,0	10,0	8,8	10,0	6,0	12,0	12,0
AUC ₀₋₇₂ (год*нг/мл)	22,8	18,8	16,1	31,3	19,7	19,6	19,6	40,8	36,1	40,8	53,7	27,9
F AUC	97,7	90,5	96,3	204,6	73,3	50,9	79,3	97,9	76,5	96,9	117,7	98,9
F C _{max}	88,0	107,4	79,8	131,6	88,8	80,9	73,6	95,0	89,8	89,7	89,8	97,5

Таблиця 18

GR-01 Середні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі

GR-01	GR-01 BFB-520 концентрації в плазмі і AUC _{0-t}			
Год	СЕРЕДНЄ	Sd	Sm	CV %
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00			
1	0,00			
1,5	0,00	0,10	0,07	233,68
2	0,04	0,25	0,22	112,01
2,5	0,22	0,23	0,17	45,99
3	0,49	0,35	0,27	53,37
3,5	0,65	0,36	0,31	47,35
4	0,77	0,36	0,29	40,77
5	0,89	0,29	0,22	33,50
6	0,87	0,35	0,28	37,58
7	0,94	0,39	0,29	36,81
8	1,07	0,45	0,36	40,79
10	1,10	0,55	0,43	53,43
12	1,04	0,42	0,31	37,58
14	1,11	0,45	0,34	41,52
16	1,08	0,43	0,38	45,29
20	0,96	0,36	0,28	57,32
24	0,63	0,36	0,26	57,90
28	0,63	0,23	0,18	60,48
32	0,37	0,33	0,25	133,52
36	0,25	0,09	0,05	346,41
48	0,03			
60	0,00			
72	0,00			
Max, нг/мл	1,43	0,43	0,37	30,06
T _{max} , год.	12,50	8,04	5,08	64,32
AUC _{0-t} год.*нг/мл	27,48	9,46	8,07	34,41
F AUC	96,10	35,77	18,95	37,22
F C _{max}	80,48	24,60	20,65	30,56

Дивіться Фіг. 10.

GR-02-12 суб'єктів (перехресн.)

5 Геом. середнє C_{max}: 1,13 нг/млМедіана T_{max}: 16,00 год.AUC_(0-tau): 27,53 нг · год./млВідносна біодоступність у порівнянні з MR32: F % C_{max}: 69,48 %, F % AUC_(0-tau): 88,46 %

Таблиця 19

GR-02 Індивідуальні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі

GR-02 Година	GR-02 BFB-520 концентрації в плазмі (нг/мл) та AUC _{0-t} (г.нг/мл)												
	1-0FB-520	2-0FB-520	3-0FB-520	4-0FB-520	5-0FB-520	7-0FB-520	8-0FB-520	9-0FB-520	10-0FB-520	11-0FB-520	12-0FB-520	13-0FB-520	14-0FB-520
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,44
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,68
3,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,76
4	0,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,04
5	0,34	0,00	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00	0,27	0,27	1,37	0,38	0,38	0,75
6	0,53	0,38	0,30	0,00	0,49	0,50	0,00	0,28	0,42	1,47	0,38	0,48	0,76
7	0,34	0,28	0,00	0,00	0,41	0,38	0,00	0,27	0,38	1,64	0,48	0,58	0,75
8	0,47	0,32	0,20	0,25	0,57	0,58	0,00	0,31	0,42	1,85	0,57	0,69	0,76
10	0,47	0,38	0,28	0,36	0,62	0,34	0,00	0,34	0,51	1,92	1,12	1,07	1,14
12	0,00	0,00	0,41	0,50	0,34	0,38	0,38	0,74	1,38	2,28	0,80	1,09	1,09
14	1,00	0,39	0,51	0,69	1,26	0,38	0,41	0,00	1,09	2,48	1,38	1,18	2,26
16	1,31	0,39	0,69	0,62	1,40	0,52	0,37	1,38	1,32	2,38	1,37	1,03	2,31
20	1,08	0,64	0,79	0,69	1,28	0,78	0,38	1,48	0,71	2,42	1,64	0,80	1,38
24	0,81	0,44	0,59	0,46	0,78	0,86	0,00	0,68	0,31	1,79	1,39	0,00	0,84
28	0,57	0,47	0,66	0,56	0,48	1,27	0,00	1,00	0,00	1,74	1,04	0,87	0,68
32	0,82	0,34	0,51	0,35	0,60	1,14	0,00	1,03	1,21	0,70	0,88	0,81	0,33
36	0,47	0,32	0,50	0,60	0,66	0,68	0,00	0,66	0,64	0,41	0,33	0,48	0,80
48	0,27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
96	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Max мг/мл	1,1	0,8	0,8	0,7	1,4	1,2	0,4	1,4	1,3	2,4	1,6	1,3	2,3
Тmax г	20,0	20,0	30,0	14,0	16,0	28,0	14,0	30,0	12,0	14,8	20,0	14,0	16,0
AUC _{0-t} (г.нг/мл)	30,0	11,0	12,3	12,5	21,8	23,8	6,1	25,9	31,4	91,4	38,8	32,8	43,8
Р AUC	84,6	37,0	73,3	81,8	88,3	108,2	34,8	73,1	84,6	131,5	112,0	119,8	143,7
Р Cmax	93,1	88,0	72,7	48,2	70,9	100,0	73,8	92,9	81,0	88,2	70,3	59,8	120,8

Таблиця 20

GR-02 Середні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі

GR-02	GR-01 BFB-520 концентрації в плазмі і AUC _{0-t}			
Год	СЕРЕДНЄ	Sd	Sm	CV %
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00			
1	0,00	0,13	0,07	375,28
1,5	0,00	0,20	0,13	280,02
2	0,00	0,27	0,19	254,72
2,5	0,03	0,40	0,29	191,24
3	0,07	0,40	0,27	130,19
3,5	0,11	0,42	0,28	106,04
4	0,21	0,45	0,30	102,76
5	0,31	0,49	0,31	94,19
6	0,39	0,51	0,41	75,52
7	0,44	0,68	0,51	75,73
8	0,52	0,70	0,53	65,30
10	0,68	0,69	0,54	61,68
12	0,90	0,59	0,47	55,93
14	1,07	0,45	0,31	59,06
16	1,11	0,45	0,34	55,61
20	1,06	0,41	0,33	71,69
24	0,77	0,28	0,24	92,16
28	0,80	0,00		
32	0,57			
36	0,30			

48	0,02			
60	0,00			
72	0,00			
Max, нг/мл	1,27	0,63	0,47	49,77
Tmax, год.	17,54	4,46	3,56	25,42
AUC0-t год.*нг/мл	27,53	15,99	12,65	58,08
F AUC	88,46	33,92	27,56	38,35
F Cmax	69,48	29,58	24,00	42,56

Дивіться Фіг. 11.

Таблица 21

Порівняння плазмових концентрацій MR32, GR-01 і GR-02 BFB-520

MR32 GR01 і QR02 Середнє значення BFB-520 Концентрації в плазмі (нг/мл)				
Години	MR32-Сер.	GR01-Сер.	GR02-Сер.	
0	0,00	0,00	0,00	
0,25	0,00	0,00	0,00	
0,5	0,00	0,00	0,00	
1	0,42	0,00	0,00	
1,6	0,81	0,00	0,00	
2	1,04	0,04	0,00	
2,6	1,21	0,22	0,03	
3	1,46	0,49	0,07	
3,5	1,49	0,65	0,11	
4	1,55	0,77	0,21	
5	1,59	0,89	0,31	
6	1,55	0,87	0,39	
7	1,44	0,94	0,44	
8	1,51	1,07	0,52	
10	1,48	1,10	0,68	
12	1,21	1,04	0,90	
14	1,40	1,11	1,07	
16	1,01	1,08	1,11	
20	0,85	0,96	1,06	
24	0,50	0,63	0,77	
28	0,35	0,63	0,80	
32	0,15	0,37	0,57	
36	0,05	0,25	0,30	
48	0,00	0,03	0,02	
60	0,00	0,00	0,00	
72	0,00	0,00	0,00	
C Max нг мл	1,9	1,4	1,27	
Tmax год.	6,9	12,5	17,5	
AUC0-8 год.*нг/мл	9,7	4,5	1,66	
AUC0-12 год.*нг/мл		8,8	4,4	
AUC0-t год.*нг/мл	30,3	27,5	27,5	
F AUC	Стандт.	96,1	88,5	
F Cmax	Стандт.	80,5	69,5	

5 Дивіться Фіг. 12.

Таблиця 22

Порівняння концентрацій в плазмі MR32, GR-01 і GR-02 BFB-520 - швидкість збільшення і зменшення

MR32 GR-01 і GR-02 Середнє значення BFB-520			
Швидкість збільшення і зменшення концентрацій в плазмі (нг/мл)/год.			
Год	Рівень MR32	Рівень GR-01	Рівень GR-02
0	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00
1	0,84	0,00	0,00
1,5	0,77	0,00	0,00
2	0,46	0,09	0,00
2,5	0,34	0,35	0,07
3	0,49	0,54	0,07
3,5	0,07	0,31	0,07
4	0,11	0,24	0,20
5	0,04	0,13	0,10
6	0,00	0,00	0,08
7	0,00	0,07	0,04
8	0,07	0,13	0,08
10	0,00	0,01	0,08
12	0,00	0,00	0,11
14	0,10	0,04	0,09
16	0,00	0,00	0,02
20	0,00	0,00	0,00
24	0,00	0,00	0,00
28	0,00	0,00	0,01
32	0,00	0,00	0,00
36	0,00	0,00	0,00
V _{max} (нг/мл)/год.	0,84	0,54	0,20
Час V _{max}	1,00	3,00	4,00
Тест/MR32	Станд.	0,64	0,24

- Протягом кожного часового інтервалу (dt) концентрація в плазмі (C_p) BFB-520 збільшується або зменшується. Від t=0 до T_{max} швидкість збільшення V_{max}=d (C_p)/dt. Після V_{max} показники 5 знижуються. Дивіться Фіг. 13.

Приклад 10: Прогнозовані концентрації в плазмі MIN-101 і BFB-520 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-01 (32 і 64 мг)

Таблиця 23

Прогнозовані концентрації в плазмі MIN-101 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-01, 32 мг

MR32 та GR01 C _p , значення MIN-101 у стаціонарному стані		
Концентрація в плазмі (нг/мл)		
ГОДИНИ	MR32SS	GR01 SS
72	3,32	6,45
72,5	9,68	6,20
73	22,62	6,30
73,6	26,74	6,96
74	26,78	11,23
74,5	27,14	16,97
75	24,39	20,59
75,5	22,54	20,89
76	21,96	20,58
77	23,38	18,91

78	16,83	15,30
79	13,34	13,96
80	11,89	12,95
82	13,49	13,53
84	13,66	14,02
86	10,97	13,80
88	8,24	12,32
92	4,44	6,75
96	3,32	6,46
CMaxSS нг/мл	27,1	20,9
CMinSS	3,32	6,46
TmaxSS г	2,50	3,5
AUC72-96 г, нг/мл	292,6	287,6
F AUC	Стандт.	98,3
F Cmax	Стандт.	76,9

Дивіться Фіг. 14.

Таблиця 24

Прогнозовані концентрації в плазмі BFB-520 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-01, 32 мг

MR32 і GR-01 BFB-520 концентрації в плазмі в рівноважному стані (нг/мл)		
Год	MR32SS	GR01 SS
72	0,50	0,66
72,5	0,44	0,63
73	0,81	0,60
73,5	1,15	0,57
74	1,35	0,58
74,5	1,48	0,72
75	1,70	0,97
75,5	1,71	1,10
76	1,89	1,42
77	1,74	1,27
78	1,66	1,21
79	1,54	1,24
80	1,66	1,46
82	1,53	1,31
84	1,26	1,29
86	1,41	1,25
88	1,03	1,19
92	0,85	1,03
96	0,50	0,66
CmaxSS нг/мл	1,89	1,46
CminSS	0,50	0,66
TmaxSS год.	4,00	8,00
AUC72-96 год.*нг/мл	29,1	26,3
FAUC	Стандт.	90,6
F Cmax	Стандт.	77,2

5 Дивіться Фіг. 15.

Таблиця 25

Прогнозовані концентрації в плазмі MIN-101 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-01, 64 мг

MR32 і QR01 64 мг в рівноважному стані MIN-101 концентрація в плазмі (нг/мл)		
Години	MR32SS	GR01 SS
72	6,64	12,90
72,5	19,36	12,40
73	45,24	12,60
73,5	53,47	13,93
74	53,55	22,46
74,5	54,28	33,94
75	48,77	41,18
75,5	45,07	41,77
76	43,93	41,17
77	46,76	37,82
78	33,65	30,60
79	26,69	27,92
80	23,78	25,90
82	26,97	27,06
84	27,31	28,05
86	21,94	27,61
88	16,49	24,64
92	8,89	13,49
96	6,64	12,93
CMaxSS нг/мл	54,28	41,77
CMinSS	6,64	12,93
TmaxSS год.,	2,50	3,50
AUC72-96 год. * нг/мл	585,2	577,6
FAUC	Стандт.	98,7
F Cmax	Стандт.	76,9

Дивіться Фіг. 16.

Таблиця 26

Прогнозовані концентрації в плазмі BFB-520 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-01, 64 мг

MR32 і GR-01 64 мг в рівноважному стані BFB-520 концентрації в плазмі (нг/мл)		
Год	MR32SS	GR01 SS
72	0,99	1,32
72,5	0,88	1,27
73	1,63	1,20
73,5	2,31	1,13
74	2,69	1,16
74,5	2,96	1,45
75	3,40	1,93
75,5	3,41	2,19
76	3,79	2,84
77	3,48	2,54
78	3,33	2,41
79	3,07	2,48
80	3,32	2,92
82	3,05	2,62
84	2,51	2,57

86	2,83	2,49
88	2,05	2,37
92	1,70	2,05
96	0,99	1,32
CmaxSS нг/мл	3,79	2,92
CminSS	0,99	1,32
TmaxSS год.	4,00	8,00
AUC72-96 год.*нг/мл	58,1	52,8
FAUC	Стандт.	90,8
F Cmax	Стандт.	77,2

Дивіться Фіг. 17.

Приклад 11: Прогнозовані концентрації в плазмі MIN-101 і BFB-520 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-02 (32 і 64 мг)

5

Таблиця 27

Прогнозовані концентрації в плазмі MIN-101 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-02, 32 мг

MR32 та GR01 Ср. значення MIN-101 у станіонарному стані Концентрація в плазмі (нг/мл)		
ГОДИНИ	MR32SS	GR02SS
72	3,32	8,26
77,5	9,68	7,88
73	22,62	7,46
73,5	26,74	7,23
74	26,78	7,37
74,5	27,14	8,32
75	24,39	9,22
75,5	22,54	10,37
76	21,96	12,08
77	23,38	11,87
78	16,83	10,49
79	13,34	9,74
80	11,89	10,56
82	13,49	10,66
84	13,66	15,38
86	10,97	13,87
88	8,24	12,09
92	4,44	7,17
96	3,32	8,27
CMaxSS нг/мл	27,1	15,4
CMinSS	3,32	7,17
TmaxSS г	2,50	12
AUC72-96 г, нг/мл	292,6	248,3
FAUC	Стандт.	84,9
F Cmax	Стандт.	56,7

Дивіться Фіг. 18.

Таблиця 28

Прогнозовані концентрації в плазмі BFB-520 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-02, 32 мг

MR32 і GR-02 BFB-520 в рівноважному стані Концентрації в плазмі (нг/мл)		
Год	MR32SS	GR02 SS
72	0,50	0,79
72,5	0,44	0,76
73	0,81	0,72
73,5	1,15	0,67
74	1,35	0,63
74,5	1,48	0,63
75	1,70	0,63
75,5	1,71	0,63
76	1,89	1,04
77	1,74	0,75
78	1,66	0,78
79	1,54	0,78
80	1,66	1,10
82	1,53	0,92
84	1,26	1,20
86	1,41	1,22
88	1,03	1,23
92	0,85	1,13
96	0,50	0,79
CmaxSS нг/мл	1,89	1,23
CminSS	0,50	0,79
TmaxSS год.	4,00	16,00
AUC72-96 год.*нг/мл	29,1	23,6
FAUC	Стандт.	81,4
F Cmax	Стандт.	64,8

Дивіться Фіг. 19.

Таблиця 29

Прогнозовані концентрації в плазмі MIN-101 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-02, 64 мг

MR32 і GR02 64 мг в рівноважному стані MIN101 Концентрація в плазмі (нг/мл)		
Години	MR32SS	GR02 SS
72	6,64	16,53
72,5	19,38	15,77
73	45,24	14,93
73,5	53,47	14,45
74	53,55	14,75
74,5	54,28	16,64
75	48,77	18,44
75,5	45,07	20,74
76	43,93	24,16
77	46,76	23,75
78	33,65	20,98
79	26,69	19,49
80	23,78	21,12
82	26,97	21,32

84	27,31	30,77
86	21,94	27,73
88	16,49	24,18
92	8,89	14,35
96	6,64	16,53
CMaxSS нг/мл	54,28	30,77
CMinSS	6,64	14,35
TmaxSS год.	2,50	12,00
AUC72-96 год. * нг/мл	585,2	498,6
F AUC	Стандт.	85,2
F Cmax	Стандт.	56,7

Дивіться Фіг. 20.

Таблиця 30

Прогнозовані концентрації в плазмі BFB-520 в рівноважному стані в таблетках MR32 і GR-02, 64 мг

MR32 і GR-02 64 мг в рівноважному стані BFB-520 концентрації в плазмі (нг/мл)		
Год	MR32SS	GR02 SS
72	0,99	1,58
72,5	0,88	1,52
73	1,63	1,43
73,5	2,31	1,35
74	2,69	1,27
74,5	2,96	1,26
75	3,40	1,26
75,5	3,41	1,27
76	3,79	2,07
77	3,48	1,50
78	3,33	1,57
79	3,07	1,57
80	3,32	2,20
82	3,05	1,83
84	2,51	2,40
86	2,83	2,44
88	2,05	2,45
92	1,70	2,25
96	0,99	1,58
CmaxSS нг/мл	3,79	2,45
CminSS	0,99	1,58
TmaxSS год.	4,00	16,00
AUC72-96 год.*нг/мл	58,1	47,4
FAUC	Стандт.	81,6
F Cmax	Стандт.	64,8

5 Дивіться Фіг. 21.

Приклади 12-15 детально оцінюють ФК профіль складу GR-01 у здорових CYP2D6 ЕМ чоловіків і жінок після їжі і натщесерце (або їх прогнози). Суб'єкти, які завершили частину 1 дослідження (оцінка ФК профілю MIN-101 і його метаболіту BFB-520 в складах GR-01, GR-02 і MR32) повернулися і отримали додаткову одноразову пероральну дозу GR-01 після їжі і натщесерце, що дозволило оцінити вплив їжі шляхом порівняння ФК властивостей з тими, які отримані в частині 1 (Приклади 9-12). Був введений період відмивання 14±2 дні після частини 1.

Приклад 12. In vivo Фармакокінетичний аналіз MIN-101 в таблетках CR GR-01 у суб'єктів після їжі і натщесерце. (Т_{ау}=72 год.)

Натщесерце - 12 суб'єктів (перехресн.)

Геом. середнє C_{max}: 19,70 нг/мл

T_{max}: 12,00 год.

AUC_(0-tau): 269,19 нг · год./мл

Таблиця 31

CR GR-01 Індивідуальні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі (після їжі)

Година	GR-01 після їжі MIN-101 концентрації в плазмі (нг/мл) та AUC _{0-t} (нг·год/мл)											
Година	1-000-101	2-000-101	3-000-101	4-000-101	6-000-101	7-000-101	8-000-101	9-000-101	10-000-101	11-000-101	12-000-101	13-000-101
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,5	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	11,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3,5	0,00	0,00	11,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	14,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	14,05	23,02	0,00	12,75	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	18,40	13,70	13,70	0,00	16,81	0,00	0,00	23,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	18,00	12,00	10,00	0,00	11,00	0,00	0,00	18,10	15,00	0,00	0,00
8	0,00	12,77	0,00	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00	17,70	14,40	0,00	0,00
10	3,02	7,72	3,00	11,00	0,00	7,07	0,00	23,10	14,00	11,20	0,00	0,00
12	38,90	6,41	0,71	0,41	15,01	12,02	0,00	0,00	14,20	12,30	10,00	12,40
14	12,20	3,00	7,00	2,04	11,70	13,01	0,00	3,30	10,30	12,47	12,74	0,00
16	14,00	0,72	10,01	0,00	0,72	0,00	0,00	0,00	20,47	12,00	7,00	0,00
20	7,40	4,01	4,70	0,00	0,00	0,00	4,04	0,00	11,70	11,01	10,00	0,00
24	0,70	2,72	0,00	0,00	12,04	0,00	10,00	20,70	0,00	10,20	20,27	0,70
28	7,47	2,40	4,40	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	21,30	4,34
32	0,00	2,10	2,04	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
36	0,07	1,40	1,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Середнє нг/мл	20,0	10,0	14,4	23,0	10,0	10,0	10,0	23,0	17,0	17,0	20,0	10,0
Усього Г	12,0	7,0	4,0	0,0	10,0	0,0	20,0	34,0	0,0	14,0	24,0	10,0
AUC _{0-t} Г·нг/мл	200,0	175,2	241,0	100,0	347,0	270,0	0,0	307,0	300,0	300,0	400,0	210,0
Г·AUC	100,0	90,0	104,0	30,0	132,0	100,0	0,0	100,0	134,0	70,0	100,0	74,0
Г·Среднє	174,2	87,0	110,0	174,0	127,0	100,0	0,0	100,0	130,0	85,0	170,0	87,0

Таблиця 32

CR GR-01 Середні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі (після їжі)

GR-01	GR-01 після їжі MIN-101 концентрації в плазмі і AUC _{0-t}			
Год	СЕРЕДНЕ	Sd	Sm	CV %
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00	1,96	1,04	346,41
1	0,00	3,53	2,40	245,26
1,5	0,00	3,69	2,59	238,14
2	0,00	4,42	2,94	246,80
2,5	0,57	7,77	6,27	162,90
3	1,44	9,01	8,00	116,41
3,5	1,55	7,71	6,91	99,30
4	1,79	6,59	5,65	103,62
5	4,77	6,94	5,20	91,54
6	7,74	9,54	6,71	69,63
7	7,77	5,54	4,66	59,09
8	6,36	5,51	3,85	62,03
10	7,58	3,93	3,13	55,89
12	13,70	9,09	6,31	84,89
14	9,38	6,76	5,27	81,78
16	8,88	4,30	3,50	82,42
20	7,04	2,17	1,79	76,52
24	10,71	0,52	0,39	73,23
28	8,26	0,22	0,19	133,11
32	5,22	0,09	0,05	346,41

36	2,83			
48	0,71			
60	0,16			
72	0,03			
С _{max} , нг/мл	20,89	7,48	5,91	35,83
Т _{max} , год.	12,50	7,65	6,00	61,16
AUC _{0-t}	269,19	107,53	86,11	39,95
год.*нг/мл	95,14	36,15	28,68	38,00
F AUC	108,97	31,40	23,32	28,81
F C _{max}				

Дивіться Фіг. 22.

Натщесерце - 12 суб'єктів (перехресн.)

Геом. середнє С_{max}: 18,82 нг/мл

Медіана Т_{max}: 4,50 год.

AUC_(0-tau): 284,52 нг · год./мл

5

Таблица 33

CR GR-01 Індивідуальні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі (натщесерце)

GR01 натщесерце Середнє значення MIN-101 концентрація в плазмі (нг/мл) і AUC _{0-t} (ч*нг/мл)												
ГОДИНИ	1 MIN-101	2 MIN-101	3 MIN-101	4 MIN-101	5 MIN-101	7 MIN-101	8 MIN-101	9 MIN-101	10 MIN-101	11 MIN-101	12 MIN-101	13 MIN-101
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
32	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
39	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
42	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
43	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
47	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
53	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
54	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
58	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
59	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
61	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
62	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
63	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
64	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
65	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
66	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
68	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
69	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
СМІСЛ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Усього ГОД	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AUC _{0-t}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ГОД*нг/мл	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Таблиця 34

CR GR-01 Середні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі (натщесерце)

GR-01	GR-01 натщесерце MIN-101 концентрації в плазмі і AUCo-t			
Год	СЕРЕДНЄ	Sd	Sm	CV %
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,35	1,22	0,65	346,41
1,5	1,25	2,77	1,95	220,78
2	5,75	5,57	4,67	96,91
2,5	11,71	7,46	5,46	63,69
3	15,54	7,84	6,08	50,45
3,5	16,04	7,01	5,89	43,68
4	15,99	6,08	5,27	38,00
5	14,62	4,60	3,26	31,47
6	11,35	4,17	3,35	36,70
7	10,33	3,58	2,64	34,63
8	9,39	3,93	3,25	41,81
10	10,69	5,39	4,42	50,45
12	11,26	4,66	3,48	41,34
14	11,76	4,67	3,33	39,73
16	10,58	4,87	3,96	46,01
20	5,49	2,33	1,85	42,48
24	5,57	3,30	2,58	59,31
28	3,96	2,80	2,04	70,67
32	3,10	2,06	1,50	66,68
36	2,42	3,33	2,05	137,50
48	0,77	0,92	0,77	119,51
60	0,30	0,51	0,40	171,48
72	0,15	0,24	0,20	159,83
Смах, нг/мл	19,59	5,74	4,61	29,30
Тмах, год.	6,00	3,43	3,00	57,19
AUC0-t год.*нг/мл	284,52	60,83	41,49	21,38

Дивіться Фіг. 23.

Таблиця 35

CR GR-01 Середні концентрації і параметри MIN-101 в плазмі (після їжі в порівнянні з натщесерце)

GR01 після їжі порівнянно натщесерце ср, значення MIN-101 MIN-103 концентрації в плазмі (нг/мл)		
Години	CR 01 (теля їжі)	GR01 (натщесерце)
0	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00
1	0,00	0,35
1,5	0,00	1,25
2	0,00	5,75
2,5	0,57	11,71
3	1,44	15,54
3,5	1,55	16,04
4	1,79	15,99

5	4,77	14,62
6	7,74	11,35
7	7,77	10,33
8	6,36	9,39
10	7,58	10,69
12	13,70	11,26
14	9,38	11,76
16	8,88	10,56
20	7,04	5,49
24	10,71	6,57
28	8,26	3,96
32	5,22	3,10
36	2,83	2,42
48	0,71	0,77
60	0,16	0,30
72	0,03	0,16
Мах нг/мл	20,9	19,6
Tmax г	12,5	6,0
AUC0-t г, нг/мл	269,2	284,5
FAUC	95,14	Станд.
F Cmax	108,97	Станд.

Відносна біодоступність MIN-101 в складі GR-01 після їжі в порівнянні з натщесерце:

F % C_{max}: 108,97 %

F % AUC_(0-tau): 95,14 %

5 Дивіться Фіг. 24.

Приклад 13: In vivo Фармакокінетичний аналіз BFB-520 в таблетках CR GR-01 у суб'єктів після їжі і натщесерце. (Tau=72 год.)

Натщесерце - 12 суб'єктів (перехресн.)

Геом. середнє C_{max}: 1,54 нг/мл

10 Медіана T_{max}: 18,00 год.

AUC_(0-tau): 30,12 нг · год./мл

Таблиця 36

CRGR-01 Індивідуальні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі (після їжі)

Година	GR01 після їжі BFB-520 концентрації в плазмі (нг/мл) і AUC0-t (год*нг/мл)											
Години	1-BFB-520	2-BFB-520	3-BFB-520	4-BFB-520	6-BFB-520	7-BFB-520	8-BFB-520	9-BFB-520	10-BFB-520	11-BFB-520	12-BFB-520	13-BFB-520
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3,5	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,64	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,46	0,70	0,00	0,00	1,18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	1,09	0,00	0,00	1,30	0,00	0,00	1,19	1,00	0,00	0,00
8	0,00	1,00	0,23	0,00	0,00	1,53	0,00	0,00	1,54	1,27	0,00	0,00
10	0,00	1,00	0,70	1,07	0,00	1,44	0,00	0,00	1,57	1,74	0,00	0,00
12	1,40	0,52	0,20	0,70	0,70	1,82	0,00	1,34	1,56	1,64	1,00	0,00
14	1,56	0,46	0,62	0,52	0,87	2,20	0,00	1,61	2,00	2,03	1,30	0,00
16	1,03	0,70	0,70	0,30	0,87	1,60	0,00	1,20	2,13	2,28	0,00	0,00
20	0,87	0,80	0,64	0,00	1,15	2,10	0,00	1,43	2,06	2,60	0,00	0,00
24	0,85	0,50	0,40	0,00	1,07	1,15	0,00	2,00	1,00	1,80	1,20	0,00
28	1,14	0,48	0,63	0,00	1,75	1,10	0,00	2,40	1,42	1,93	1,00	0,00
32	0,80	0,30	0,32	0,00	1,51	0,80	0,43	2,36	0,74	0,80	1,30	0,00
36	0,60	0,00	0,20	0,00	0,80	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Мак нг/мл	1,8	1,1	1,1	1,1	1,8	2,2	0,8	2,8	2,4	2,7	1,8	0,8
Тmax год	14,0	10,0	7,0	10,0	20,0	14,0	20,0	24,0	20,0	20,0	20,0	16,0
AUC0-t год*нг/мл	24,4	17,6	18,0	8,2	24,5	42,7	6,8	40,2	45,0	50,8	34,8	22,0
F AUC	104,2	64,2	112,0	20,1	177,5	270,2	34,5	112,5	126,5	137,5	90,4	82,0
F Cmax	100,3	64,2	112,0	20,1	177,5	270,2	34,5	112,5	126,5	137,5	90,4	82,0

Таблиця 37

CR GR-01 Середні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі (після їжі)

GR01	GR01 після їжі BFB-520 концентрації в плазмі та AUC0-t			
Години	СЕРЕДНЕ	Sd	Sm	CV%
0	0,00			
0,25	0,00			
0,5	0,00			
1	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
1,5	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
2	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
2,5	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
3	0,00	0,00	0,00	#DIV/0!
3,5	0,03	0,09	0,05	346,41
4	0,06	0,15	0,10	244,57
5	0,19	0,30	0,25	159,98
6	0,35	0,43	0,36	120,06
7	0,54	0,53	0,48	98,36
8	0,67	0,69	0,60	102,84
10	0,73	0,65	0,54	83,88
12	1,01	0,53	0,43	52,69
14	1,22	0,78	0,65	64,14
16	1,08	0,67	0,50	61,50
20	1,14	0,86	0,68	75,79
24	1,01	0,78	0,54	77,24
28	1,18	0,72	0,59	61,16

32	0,83	0,63	0,46	75,80
36	0,42	0,36	0,31	86,11
48	0,02			
60	0,00			
72	0,00			
Max нг/мл	1,69	0,73	0,61	43,32
Tmax г	18,25	7,56	6,42	41,41
AUC0-t г, нг/мл	30,12	16,26	13,82	53,98
F AUC	111,68	55,50	37,75	49,74
F Cmax	121,32	46,86	39,66	38,61

Дивіться Фіг. 25.

Натщесерце - 12 суб'єктів (перехресн.)

Геом. середнє C_{max}: 1,32 нг/млМедіана T_{max}: 12,5 год.AUC_(0-tau): 27,48 нг · год./мл

5

Таблица 38

CR GR-01 Індивідуальні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі (натщесерце)

GR01	GR01 натщесерце BFB-520 концентрації в плазмі {нг/мл} і AUC0-t {год*нг/мл}											
Година	1-BFB-520	2-BFB-520	3-BFB-520	4-BFB-520	5-BFB-520	6-BFB-520	7-BFB-520	8-BFB-520	9-BFB-520	10-BFB-520	11-BFB-520	12-BFB-520
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,42	0,71	0,63	0,44	0,36	0,29	0,20	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00
3,5	0,84	1,06	0,60	0,47	0,39	0,30	0,22	0,13	0,04	0,00	0,00	0,00
4	0,84	1,04	0,60	0,63	0,36	0,30	0,40	1,41	1,08	1,20	0,72	0,00
5	1,01	0,58	0,39	0,72	0,82	0,94	0,75	1,06	1,13	1,40	0,00	0,00
6	1,07	1,07	0,40	0,78	0,83	0,86	0,85	1,47	0,86	1,19	0,72	0,00
7	1,20	1,28	0,37	0,82	0,93	0,91	0,88	1,47	0,71	1,07	0,74	0,00
8	1,17	1,07	0,44	1,10	1,03	0,66	0,76	1,00	1,37	1,60	0,96	0,74
10	0,88	0,86	0,69	1,13	0,77	0,61	1,28	1,79	1,84	1,39	1,07	0,80
12	0,86	0,77	0,66	1,30	0,86	0,32	0,91	1,48	1,74	0,78	2,26	1,68
14	1,00	0,87	0,72	1,73	0,74	0,63	1,24	1,84	1,62	1,41	1,31	1,68
16	1,00	0,71	0,60	1,80	0,51	0,40	1,08	1,40	1,80	1,24	1,41	0,00
20	0,69	0,76	0,60	1,58	0,87	0,40	0,71	1,73	1,13	1,44	1,17	0,68
24	0,57	0,21	0,40	0,86	0,50	0,00	0,38	1,31	0,57	1,06	0,80	0,68
26	0,72	0,26	0,60	0,88	0,50	0,00	0,28	1,15	0,90	1,27	0,88	0,59
28	0,33	0,00	0,00	0,30	0,46	0,44	0,00	0,87	0,62	0,68	0,28	0,40
30	0,29	0,00	0,00	0,80	0,38	1,10	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00	0,42
40	0,00	0,00	0,00	0,80	0,00	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
50	0,00	0,00	0,00	0,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Max нг/мл	1,2	1,3	0,8	1,8	1,0	1,1	1,3	1,8	1,8	1,8	2,3	1,1
Tmax, год	2,3	7,0	18,0	16,0	8,0	10,0	10,0	8,0	10,0	8,0	12,0	12,0
AUC0-t год*нг/мл	23,3	18,0	16,1	31,3	18,7	10,0	19,0	83,8	36,1	40,0	35,2	27,3

Таблиця 39

CR GR-01 Середні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі (натщесерце)

GR01	GR01 BFB-520 концентрації в плазмі та AUC0-t			
Години	СЕРЕДНЄ	Sd	Sm	CV%
0	0,00			
0,25	0,00			
0,6	0,00			
1	0,00			
1,5	0,00			
2	0,04	0,10	0,07	233,68
2,5	0,22	0,25	0,22	112,01
3	0,49	0,23	0,17	45,99
3,5	0,66	0,35	0,27	53,37
4	0,77	0,36	0,31	47,35
5	0,89	0,36	0,29	40,77
6	0,87	0,29	0,22	33,50
7	0,94	0,35	0,28	37,58
8	1,07	0,39	0,29	36,81
10	1,10	0,46	0,36	40,79
12	1,04	0,55	0,43	53,43
14	1,11	0,42	0,31	37,58
16	1,08	0,45	0,34	41,52
20	0,96	0,43	0,38	45,29
24	0,63	0,36	0,28	57,32
28	0,63	0,36	0,26	57,90
32	0,37	0,23	0,18	60,48
36	0,25	0,33	0,25	133,52
48	0,03	0,09	0,05	346,41
60	0,00			
72	0,00			
Мах нг/мл	1,43	0,43	0,37	30,06
Тmax г	12,50	8,04	5,08	64,32
AUC0-t г, нг/мл	27,48	9,46	8,07	34,41
F AUC	96,10	35,77	18,95	37,22
F Cmax	80,48	24,60	20,65	30,56

Дивіться Фіг. 26.

Таблиця 40

CR GR-01 Середні концентрації і параметри BFB-520 в плазмі (після їжі в порівнянні з натщесерце)

GR-01	GR-01 натщесерце MIN-101 концентрації в плазмі і AUC0-t			
Год	СЕРЕДНЄ	Sd	Sm	CV %
0	0,00			
0,25	0,00	0,10	0,07	233,68
0,5	0,00	0,25	0,22	112,01
1	0,00	0,23	0,17	45,99
1,5	0,00	0,35	0,27	53,37
2	0,04	0,36	0,31	47,35
2,5	0,22	0,36	0,29	40,77
3	0,49	0,29	0,22	33,50
3,5	0,65	0,35	0,28	37,58
4	0,77	0,39	0,29	36,81
5	0,89	0,45	0,36	40,79

6	0,87	0,55	0,43	53,43
7	0,94	0,42	0,31	37,58
8	1,07	0,45	0,34	41,52
10	1,10	0,43	0,38	45,29
12	1,04	0,36	0,28	57,32
14	1,11	0,36	0,26	57,90
16	1,08	0,23	0,18	60,48
20	0,96	0,33	0,25	133,52
24	0,63	0,09	0,05	346,41
28	0,63			
32	0,37			
36	0,25			
48	0,03			
60	0,00			
72	0,00			
max, нг/мл	1,43	0,43	0,37	30,06
T _{max} , год.	12,50	8,04	5,08	64,32
AUC _{0-t} год.*нг/мл	27,48	9,46	8,07	34,41
F AUC	96,10	35,77	18,95	37,22
F C _{max}	80,48	24,60	20,65	30,56

Відносна біодоступність BFB-520 в складі GR-01 після їжі в порівнянні з натщесерце:

F % C_{max}: 121,32 %

F % AUC_(0-tau): 111,58 %

5 Дивіться Фіг. 27.

Приклад 14: Прогнозований вплив їжі на плазмові концентрації MIN-101 і BFB-520 в рівноважному стані в таблетках GR-01 (32 мг)

Визначення нахилів виведення з часових кривих середніх концентрацій в плазмі перед чисельними розрахунками.

10 MIN-101

Після їжі: K_e=0,119/год.

Натщесерце: K_e=0,082/год.

BFB-520:

Після їжі: від 14 до 28 год. під час фази тригера K_e=0,014/год.; постпоглинання K_e=0,233/год.

15 Натщесерце: від 14 до 28 год. під час фази тригера K_e = 0,005545/год.; постпоглинання K_e=0,1586/год.

Таблица 41

Прогнозовані концентрації в плазмі MIN-101 в рівноважному стані в таблетках GR-01, 32 мг (після їжі і натщесерце)

GR01 32 мг після їжі і натщесерце MIN-101 рівноважному стані MIN-101 концентрації в плазмі (нг/мл)		
Години	GR01 після їжі SS	GR01 натщесерце SS
72	11,45	6,45
72,5	10,70	6,20
73	10,09	6,30
73,5	9,50	6,96
74	8,95	11,23
74,5	9,00	16,97
75	9,39	20,59
75,5	9,04	20,89
76	10,46	20,58
77	11,04	18,91
78	13,30	15,30
79	12,71	13,96
80	11,83	12,95

82	11,04	13,53
84	16,70	14,02
86	11,53	13,80
88	10,57	12,32
92	8,09	6,75
96	11,45	6,4S
CMaxSS нг/мл	16,7	20,9
CMinSS	8,09	6,46
TmaxSS год	12,00	3,5
AUC72-96 год.*нг/мл	263,8	287,6
F AUC	91,7	Станд.
F Cmax	80,0	Станд.

Дивіться Фіг. 28.

Таблиця 42

Прогнозовані концентрації в плазмі BFB-520 в рівноважному стані в таблетках GR-01, 32 мг (після їжі і натщесерце)

GR01 32 мг після їжі і натщесерце BFB-520 в рівноважному стані BFB-520 концентрації в плазмі (нг/мл)		
Год	GR01 після їжі SS	GR01 натщесерце SS
72	1,03	0,66
72,5	1,02	0,64
73	1,01	0,62
73,5	1,00	0,60
74	0,99	0,63
74,5	0,99	0,79
75	0,98	1,04
75,5	1,00	1,18
76	1,25	1,41
77	1,13	1,38
78	1,29	1,33
79	1,46	1,38
80	1,51	1,45
82	1,26	1,37
84	1,43	1,29
86	1,43	1,26
88	1,21	1,19
92	1,19	1,02
96	1,03	0,66
CmaxSS нг/мл	1,51	1,45
CminSS	1,03	0,66
TmaxSS год.	8,00	8,00
AUC72-96 год.*нг/мл	29,5	27,0
FAUC	109,4	Стандт.
F Cmax	103,7	Стандт.

5 Дивіться Фіг. 29.

Приклад 15: Прогнозований вплив їжі на плазмові концентрації MIN-101 і BFB-520 в рівноважному стані в таблетках GR-01 (64 мг)

Визначення нахилів виведення з тимчасовим кривим середніх концентрацій в плазмі перед чисельними розрахунками.

10 MIN-101

Після їжі: $K_e=0,119/\text{год.}$

Натщесерце: $K_e=0,082/\text{год.}$

BFB-520:

Після їжі: від 14 до 28 год. під час фази тригера $K_e=0,014/\text{год.}$; постпоглинання $K_e=0,233/\text{год.}$

15 Натщесерце: від 14 до 28 год. під час фази тригера $K_e = 0,005545/\text{год.}$; постпоглинання

K_e=0,1586/год.

Таблиця 43

Прогнозовані концентрації в плазмі MIN-101 в рівноважному стані в таблетках GR-01, 64 мг
(після їжі і натщесерце)

GR01 64 мг після їжі та натщесерце MIN-101 в стаціонарному стані MIT101 концентрація в плазмі (нг/мл)		
ГОДИНИ	GR01 після їжі SS	GR01 натщесерце SS
72	22,91	12,90
72,5	21,41	12,40
73	20,17	12,60
73,5	19,01	13,93
74	17,91	22,46
74,5	18,00	33,94
75	18,78	41,18
75,5	18,08	41,77
76	20,92	41,17
77	22,08	37,82
78	26,60	30,60
79	25,42	27,92
80	23,65	25,90
82	22,08	27,06
84	33,41	28,05
86	23,05	27,61
88	21,14	24,64
92	16,17	13,49
96	22,91	12,93
CMaxSS нг/мл	33,41	41,77
CMinSS	16,17	12,93
TmaxSS г	12,00	3,50
AUC72-96 г, нг/мл	527,5	577,6
F AUC	91,3	Станд.
F Cmax	80,0	Станд.

Дивіться Фіг. 30.

5

Таблиця 44

Прогнозовані концентрації в плазмі BFB-520 в рівноважному стані в таблетках GR-01, 64 мг
(після їжі і натщесерце)

GR01 64 мг після їжі і натщесерце BFB-520 в рівноважному стані BFB-520 концентрації в плазмі (нг/мл)		
Год	GR01 після їжі SS	GR01 натщесерце SS
72	2,06	1,32
72,5	2,04	1,28
73	2,02	1,24
73,5	2,00	1,21
74	1,99	1,26
74,5	1,97	1,58
75	1,95	2,09
75,5	1,99	2,37
76	2,50	2,82
77	2,27	2,77
78	2,57	2,66
79	2,92	2,76

80	3,01	2,91
82	2,51	2,75
84	2,87	2,57
86	2,86	2,52
88	2,42	2,37
92	2,38	2,03
96	2,06	1,32
C _{max} SS нг/мл	3,01	2,91
C _{min} SS	2,06	1,32
T _{max} SS год.	8,00	8,00
AUC ₇₂₋₉₆ год.*нг/мл	59,0	54,1
FAUC	109,1	Стандт.
F C _{max}	103,7	Стандт.

Дивіться Фіг. 31.

Приклад 16: Опис 32 мг кишковорозчинної таблетки CR (GR01/B-32 мг)

- 5 Таблетки CRGR-01/B поставляються у вигляді круглих (діаметр 10 мм і R=10) таблеток без видимих дефектів. Кожна таблетка містить 32 мг Сполуки (I). Повний опис компонентів і кількісного складу таблеток CRGR-01/B наведено в Таблиці 45.

Таблиця 45

Склад таблеток CRGR-01/B 32 мг

Компонент/Інгредієнт	GR-01/B-32мг	
	мг/таблетку	% мас./мас.
MIN-101 ¹	38,40	12,09
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)	30,00	9,45
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	72,00	22,67
Целюлоза мікрокристалічна	96,67	30,42
Лактоза	60,00	18,89
Колоїдний діоксид кремнію безводний	1,50	0,47
Стеарат магнію	1,50	0,47
Eudragit L30D55	15,0	4,72
Plasacryl HTP20	2,55	0,80
Всього	317,62	100,00
¹ Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль		

Приклад 17: Опис 64 мг кишковорозчинної таблетки CR (GR-01/B-64 мг)

- 10 Таблетки CRGR-01/B поставляються у вигляді круглих (діаметр 10 мм і R=10) таблеток без видимих дефектів. Кожна таблетка містить 64 мг Сполуки (I). Повний опис компонентів і кількісного складу таблеток CRGR-01/B наведено в Таблиці 46.

Таблиця 46

Склад таблетки CRGR-01/B 64 мг

Компонент/Інгредієнт	GR-01/B-64мг	
	мг/таблетку	% мас./мас.
MIN-101 ¹	76,8	24,14
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)	30,00	9,45
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	72,00	22,67
Целюлоза мікрокристалічна	77,40	24,37
Лактоза	40,80	12,85

Колоїдний діоксид кремнію безводний	1,50	0,47
Стеарат магнію	1,50	0,47
Eudragit L30D55	15,0	4,72
Plasacryl HTP20	2,55	0,80
Всього	317,55	100,00
¹ Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль		

Приклад 18: Порівняння таблеток GR-01 32 мг, таблеток GR-01/B 32 мг і таблеток GR-01/B 64 мг

Таблиця 47

Склад таблетки: GR01 в порівнянні з GR01/B

Компонент/Інгредієнт	GR01-32 мг		GR01/B-32 мг		GR01/B-64 мг	
	мг/таблетку	% мас./мас.	мг/таблетку	% мас./мас.	мг/таблетку	% мас./мас.
MIN-101 ¹	38,40	12,09	38,40	12,09	76,8	24,14
Гіпромелоза (Metolose®90SH 100 SR)	30,00	9,45				
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)			30,00	9,45	30,00	9,45
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	72,00	22,67	72,00	22,67	72,00	22,67
Целюлоза мікрористалічна	95,10	29,95	96,60	30,42	77,40	24,37
Лактоза	60,00	18,89	60,00	18,89	40,80	12,85
Колоїдний діоксид кремнію безводний	1,50	0,47	1,50	0,47	1,50	0,47
Стеарат магнію	3,00	0,94	1,50	0,47	1,50	0,47
Eudragit L30D55	15,0	4,72	15,0	4,72	15,0	4,72
Plasacryl HTP20	2,55	0,80	2,55	0,80	2,55	0,80
Всього	317,55	5,53	317,55	100,00	317,55	100,00
¹ Використовується коригуючий коефіцієнт 1,2 на сіль						

5

Приклад 19: Дані експериментів по стабільності: Порівняння таблеток GR-01 і GR-01/B 32 мг "Домішка А", "2-ізомер" і "PMIC" відносяться до домішкам, отриманим під час виробництва MIN-101.

Таблиця 48

Дані про стабільність при 25 °C/відносній вологості 60 %

Назва продукту: Дозування: Умови зберігання:	MIN-101 32 мг 25°C/60 % відн.волог.		Виробник Продукту: AmatsiAquitaine Виробник АФІ: PCAS Кришка контейнера: TEKNIFLEX®VPOA 10200 і алюмінієві блістери			
Тест	Інтервал стабільності (місяці)					
	Вихід.	1	3	6	9	12
	Таблетки GR01					
Від. Суб. (%)						
Домішка А	<LOQ	0,02	0,03	0,04	0,03	<LOQ
2-ізомер	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,02	<LOQ	<LOQ
PMIC	0,08	0,13	0,18	0,20	0,24	0,26
Не вказана	<0.1 %	<0.1 %	RRT0.67:	RRT0.67:	RRT 0.67:	RRT 0.67:

домішка	кожн.	кожн.	0,11	0,12	0,12	0,15
Всього домішок	0,15	0,29	0,46	0,51	0,52	0,59
Таблетки GR01/B						
Від. Суб. (%)						
Домішка А	H/O	H/O	H/O	H/O		
2-ізомер	0,07	0,07	0,07	0,07		
PMIC	0,09	0,11	0,15	0,16		
Не вказана домішка	<0,1 % кожн.	<0,1 % кожн.	<0,1 % кожн.	<0,1 % кожн.		
Всього домішок	0,26	0,29	0,37	0,38		

Таблиця 49

Дані про стабільність при 40 °C/відносній вологості 75 %

Назва продукту: Дозування: Умови зберігання:	MIN-101 32 мг 40 °C/75 % відн.волог.	Виробник Продукту: AmatsiAquitaine Виробник АФІ: PCAS Кришка контейнера: TEKNIFLEX®VPOA 10200 і алюмінієві блістери			
Тест	Інтервал стабільності (місяці)				
	Вихід.	1	3	6	
	Таблетки GR01				
Від. Суб. (%)					
Домішка А	<LOQ	0,04	0,06	0,08	
2-ізомер	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
PMIC	0,08	0,27	0,44	0,77	
Не вказана домішка	<0,1 % кожн.	RRT0,67=0,12	RRT0,67: 0,18	RRT0,67: 0,24	
Всього домішок	0,15	0,57	0,94	1,46	
	Таблетки GR01/B				
Від. Суб. (%)					
Домішка А	H/O	H/O	H/O	H/O	
2-ізомер	0,07	0,07	0,07	0,06	
PMIC	0,09	0,23	0,34	0,52	
Не вказана домішка	<0,1 % кожн.	<0,1 % кожн.	RRT 0,67: 0,11	RRT 0,67: 0,15	
Всього домішок	0,26	0,51	0,71	1,00	

Приклад 20: In vitro розчинність для таблеток GR-01/B

Таблиця 50

Технічні характеристики для таблеток GR-01/B

Тест	Спосіб	Критерії прийому
Розчинення (%)	ВЕРХ	Отримані результати (± 10 %)
2 год.		0,0 %
4 год.		24,1 %
8 год.		59,2 %
16 год.		88,6 %

5

Приклад 21: Опис 32 мг кишковорозчинної таблетки CR (GR-01/C-32 мг)

Таблетки CRGR-01/C поставляються у вигляді круглих (діаметр 10 мм і R=10) таблеток без видимих дефектів. Кожна таблетка містить 32 мг Сполуки (I). Повний опис компонентів і

кількісного складу таблеток CRGR-01/C наведено в Таблиці 51.

Таблиця 51

Склад таблеток CRGR-01/C 32 мг

Компонент/Інгредієнт	GR-01/C-32 мг	
	мг/таблетку	% мас./мас.
MIN-101 ¹	38,40	12,11
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)	30,00	9,45
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	72,00	22,67
Целюлоза мікрокристалічна	95,10	29,95
Лактоза	60,00	18,89
Колоїдний безводний діоксид кремнію	1,50	0,47
Стеарат магнію	3,00	0,94
Eudragit L30D55	15,0	4,72
Plasacryl HTP20	2,55	0,80
Всього	317,55	100,00

- 5 Приклад 22: Опис 64 мг кишковорозчинної таблетки CR (GR-01/C-64 мг)
Таблетки CRGR-01/C поставляються у вигляді круглих (діаметр 10 мм і R=10)) таблеток без видимих дефектів. Кожна таблетка містить 64 мг Сполуки (I). Повний опис компонентів і кількісного складу таблеток CRGR-01/C наведено в Таблиці 53.

Таблиця 53

Склад таблеток CRGR-01/C 64 мг

Компонент/Інгредієнт	GR-01/C-64 мг	
	мг/таблетку	% мас./мас
MIN-101 ¹	76,8	24,19
Гіпромелоза (Метосел™ K100LV CR)	30,00	9,45
Гіпромелоза (Метосел™ K100M CR)	72,00	22,67
Целюлоза мікрокристалічна	75,90	23,91
Лактоза	40,80	12,85
Колоїдний безводний діоксид кремнію	1,50	0,47
Стеарат магнію	3,00	0,94
Eudragit L30D55	15,0	4,72
Plasacryl HTP20	2,55	0,80
Всього	317,55	100,00

10 ЕКВІВАЛЕНТИ І ВКЛЮЧЕННЯ ПОСИЛАНЬ

Дозовані форми, композиції і Способи за даним винаходом були описані в даному документі з посиланням на деякі переважні варіанти реалізації. Проте, оскільки конкретні зміни по ним стануть очевидними для фахівців в даній області техніки, ґрунтуючись на викладеному в даному документі описі, опис не слід розглядати як обмежений представленим в даному документі.

- 15 Якщо не вказано інше, всі технічні і наукові терміни, які використовуються в даному документі, мають те ж значення, яке зазвичай розуміється фахівцем в області техніки, до якої відноситься цей опис. В описі і формулі винаходу форми однини також включають множину, якщо контекст явно не наказує інше.

- 20 Слід розуміти, що, щонайменше, деякі з описів розкриття були спрощені, щоб зосередитися на елементах, які мають відношення до ясного розуміння опису, в той же час виключаючи, для ясності, інші елементи, які звичайні фахівці в даній області техніки оцінять, і можуть також

включати частину опису. Однак, оскільки такі елементи добре відомі в даній області техніки і оскільки вони не обов'язково полегшують краще розуміння опису, опис таких елементів в даному документі не наводиться.

Крім того, в тій мірі, в якій спосіб не ґрунтується на конкретному порядку етапів, викладених в даному документі, конкретний порядок етапів, викладених у формулі винаходу, не повинен розглядатися як обмеження цієї формули.

Всі патенти, патентні заявки, посилання і публікації, процитовані в даному документі, повністю і в повному обсязі включені в якості посилання, як якщо вони були викладені повністю. Такі документи не є попереднім рівнем техніки по відношенню до цього опису.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить: від приблизно 19 до приблизно 29 % мас./мас. 1Н-ізоіндол-1-ону, 2-[[1-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]-4-піперидиніл]метил]-2,3-дигідро, гідрохлорид, гідрат (1:1:2) (гідрохлорид ролуперидону); від приблизно 4 до приблизно 14 % мас./мас. гіпромелози з низькою в'язкістю, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80 до приблизно 120 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °С; від приблизно 17 до приблизно 27 % мас./мас. гіпромелози, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80000 до приблизно 120000 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °С; від приблизно 19 до приблизно 29 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози; від приблизно 8 до приблизно 18 % мас./мас. моногідрату лактози; від приблизно 0,1 до приблизно 4 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію; від приблизно 0,1 до приблизно 4 % стеарату магнію; від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас. дисперсії співполімеру метакрилової кислоти і етилакрилату; і від приблизно 0,5 до приблизно 5 % мас./мас. агента, який запобігає злипанню.
2. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, де лікарська форма забезпечує при пероральному введенні суб'єкту фармакокінетичний профіль в плазмі для метаболіту BFB-520 гідрохлориду ролуперидону, який включає Стах нижче 4,0 нг/мл, нижче 3,5 нг/мл, нижче 3,0 нг/мл або нижче 2,5 нг/мл.
3. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, де лікарська форма містить приблизно 24 % мас./мас. гідрохлориду ролуперидону.
4. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка містить: приблизно 24 % мас./мас. гідрохлориду ролуперидону; приблизно 9 % мас./мас. гіпромелози з низькою в'язкістю, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80 до приблизно 120 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °С; приблизно 23 % мас./мас. гіпромелози, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80000 до приблизно 120000 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °С; приблизно 24 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 13 % мас./мас. моногідрату лактози; приблизно 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію; приблизно 0,5 % мас./мас. стеарату магнію; приблизно 5 % мас./мас. дисперсії співполімеру метакрилової кислоти і етилакрилату; і приблизно 1 % мас./мас. агента, який запобігає злипанню.
5. Кишковорозчинна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка містить: приблизно 24 % мас./мас. гідрохлориду ролуперидону; приблизно 9 % мас./мас. гіпромелози з низькою в'язкістю, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80 до приблизно 120 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °С;

приблизно 23 % мас./мас. гіпромелози, що має чистоту для контрольованого вивільнення, тобто що має від приблизно 19 до приблизно 24 % метоксигруп, від приблизно 7 до приблизно 12 % гідроксипропоксигруп, і де гіпромелоза має в'язкість від приблизно 80000 до приблизно 120000 мПа·с за концентрації 2 % у воді при 20 °С;

- 5 приблизно 24 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
 приблизно 13 % мас./мас. моногідрату лактози;
 приблизно 0,5 % мас./мас. колоїдного безводного діоксиду кремнію;
 приблизно 1 % мас./мас. стеарату магнію;
 приблизно 5 % мас./мас. дисперсії співполімеру метакрилової кислоти і етилакрилату; і
 10 приблизно 1 % мас./мас. агента, який запобігає злипанню.

6. Спосіб лікування негативних симптомів у суб'єкта, який включає введення суб'єкту кишковорозчинної лікарської форми з контрольованим вивільненням за п. 1, де у суб'єкта діагностована шизофренія.

7. Спосіб за п. 6, де суб'єкт з діагнозом шизофренія має генотип CYP2D6 EM.

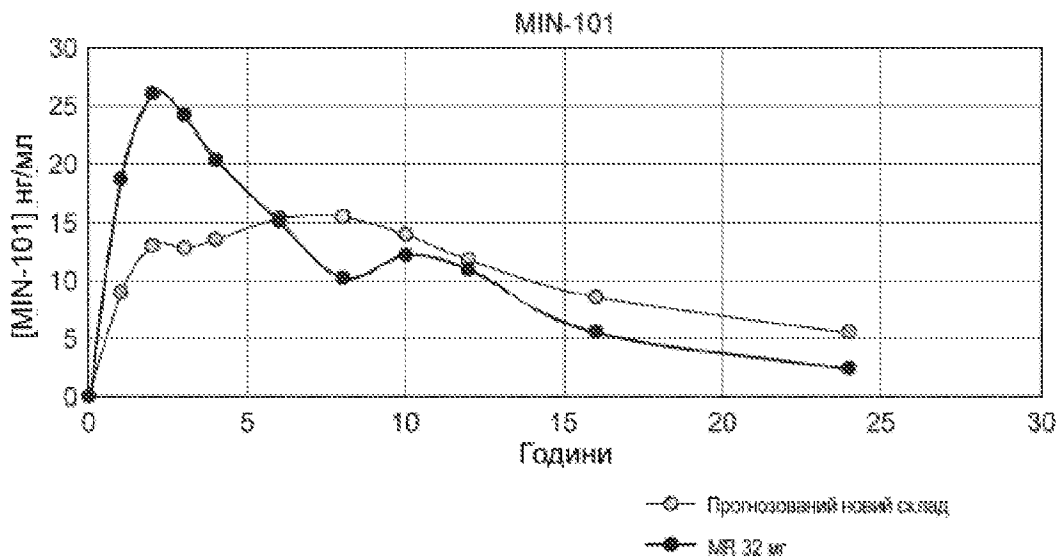
- 15 8. Спосіб за п. 6, який додатково включає зниження ризику подовження інтервалу QT у суб'єкта.

9. Спосіб зниження ризику подовження інтервалу QT у суб'єкта при введенні гідрохлориду ролуперидону указаному суб'єкту, який включає введення суб'єкту кишковорозчинної лікарської форми з контрольованим вивільненням за п. 1.

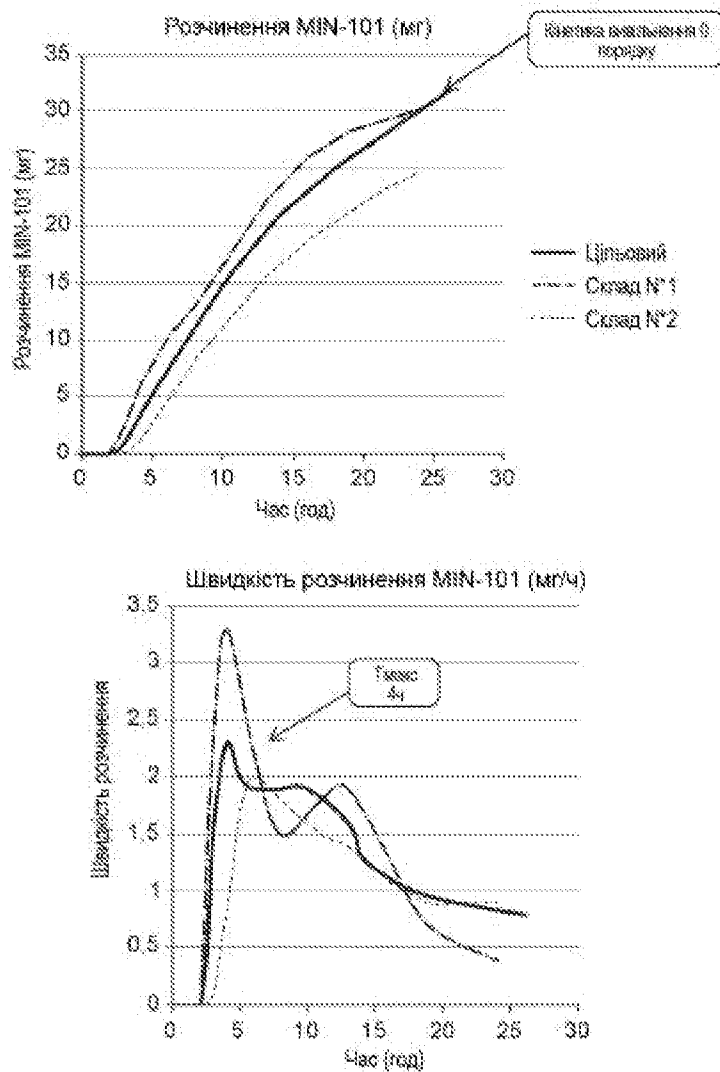
- 20 10. Спосіб за п. 6, де кишковорозчинну дозовану форму з контрольованим вивільненням вводять один раз на день.

11. Спосіб за п. 6, де суб'єкт знаходиться у ситому стані перед пероральним введенням лікарської форми.

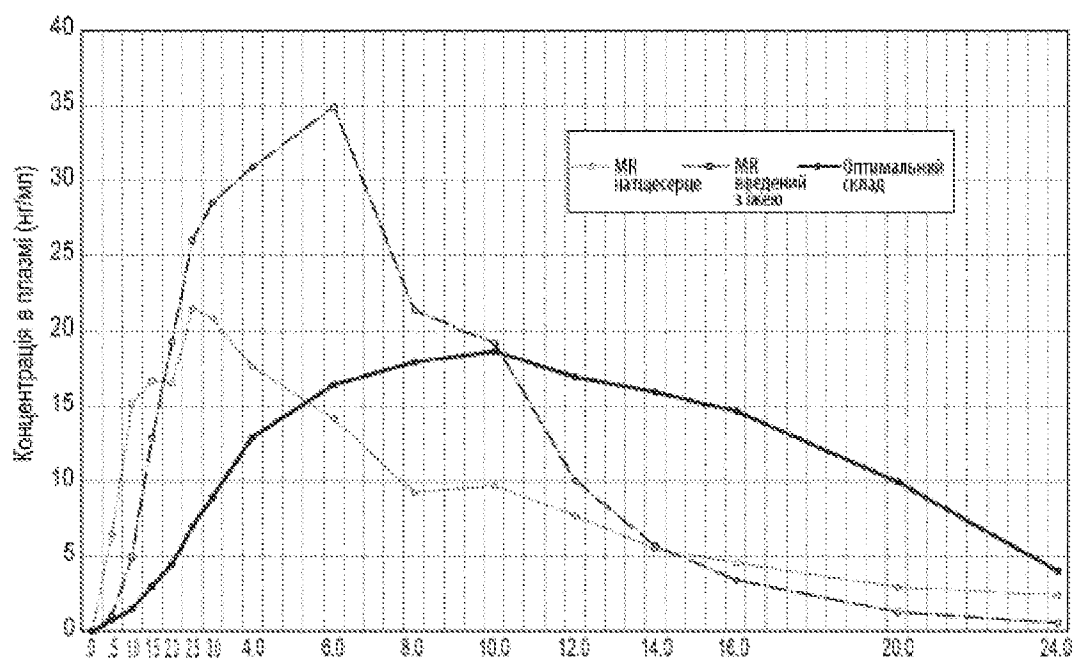
12. Спосіб за п. 6, де суб'єкт знаходиться в стані голодування перед пероральним введенням лікарської форми.



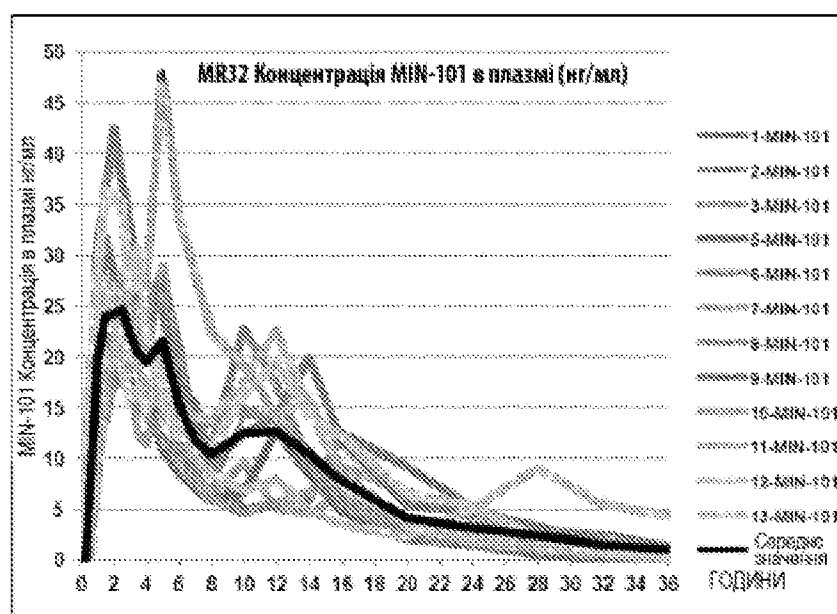
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

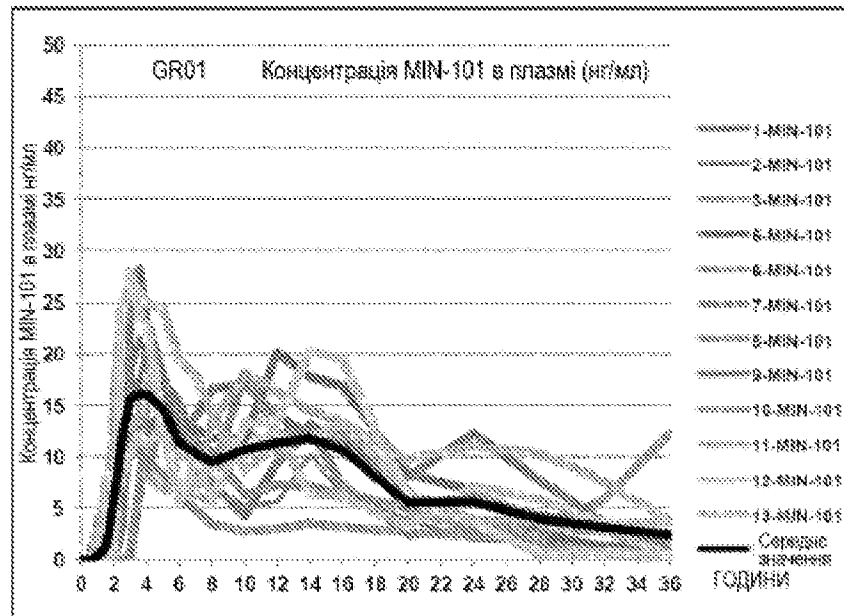


Fig. 5

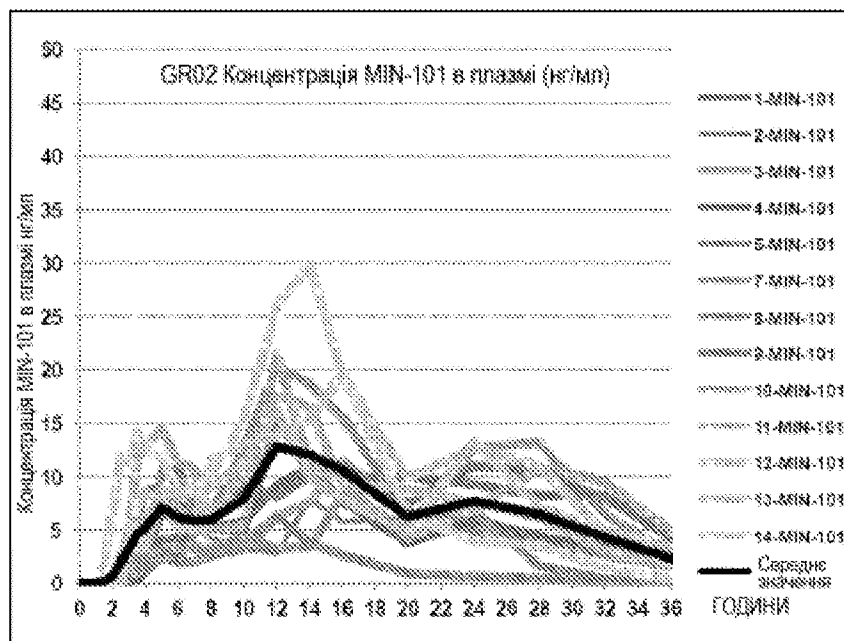
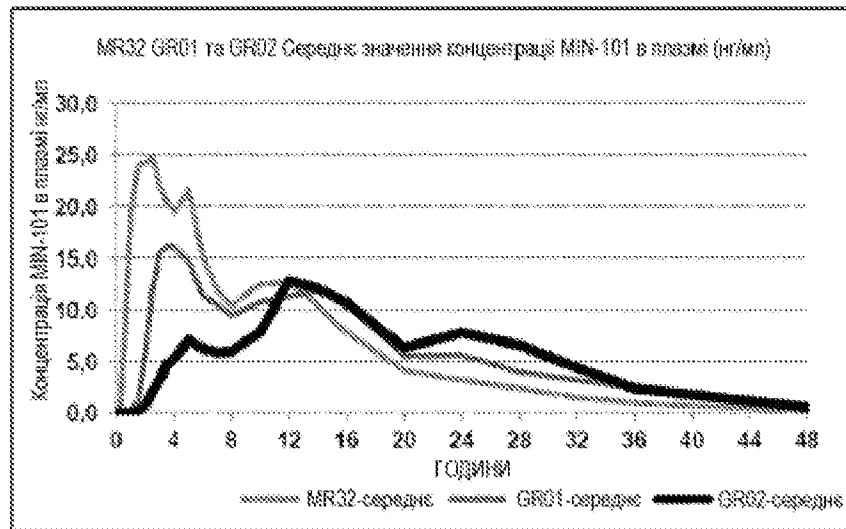
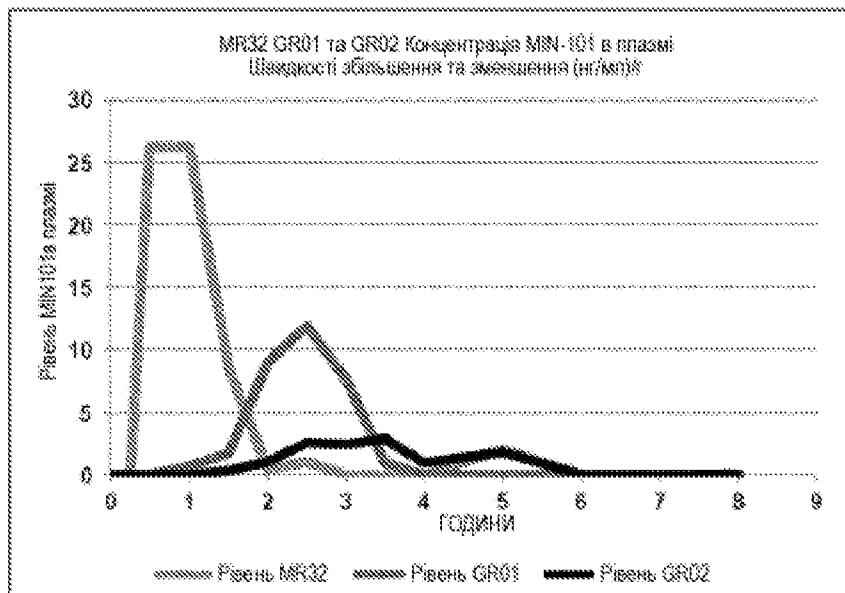


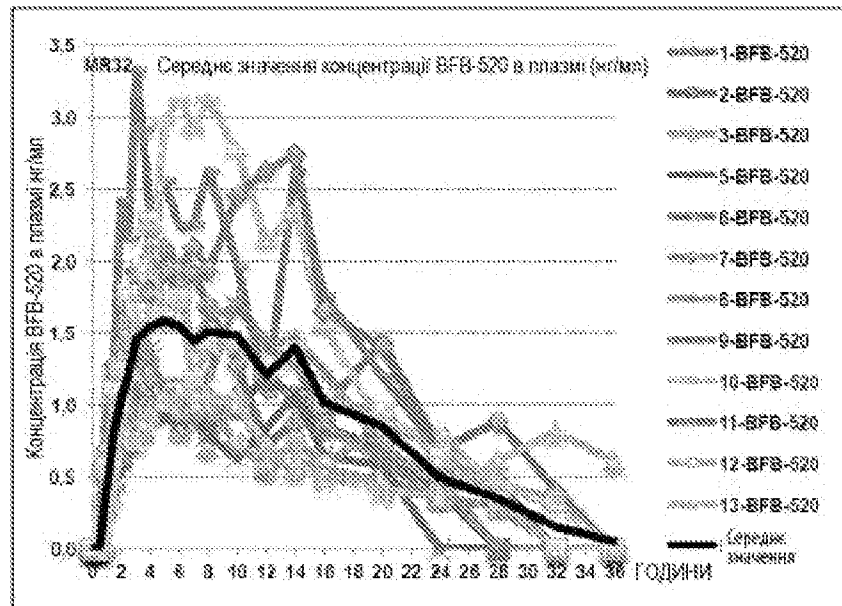
Fig. 6



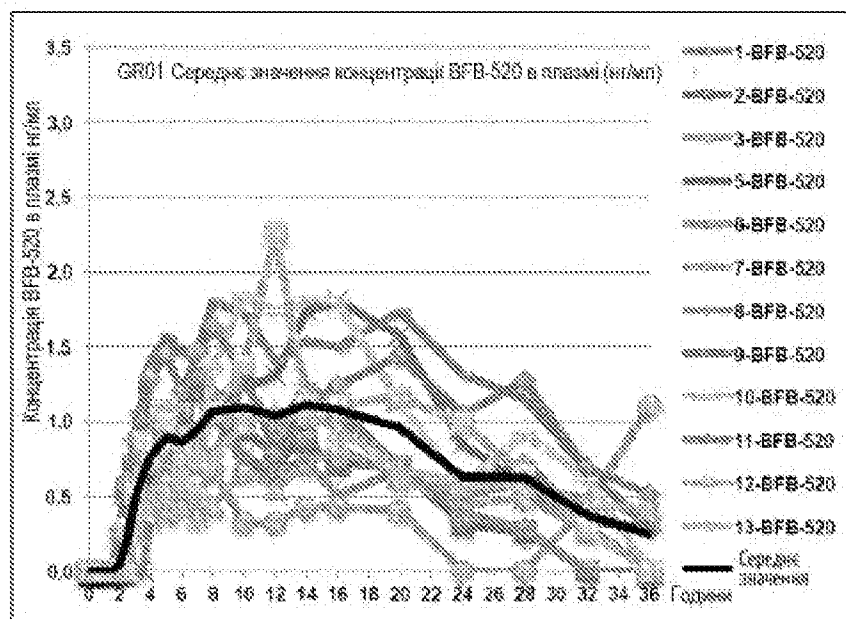
Фіг. 7



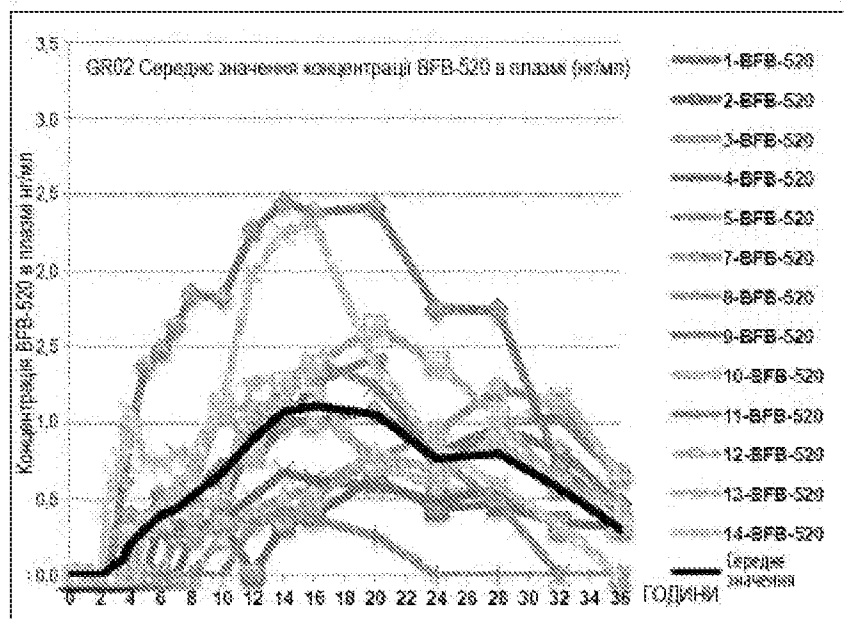
Фіг. 8



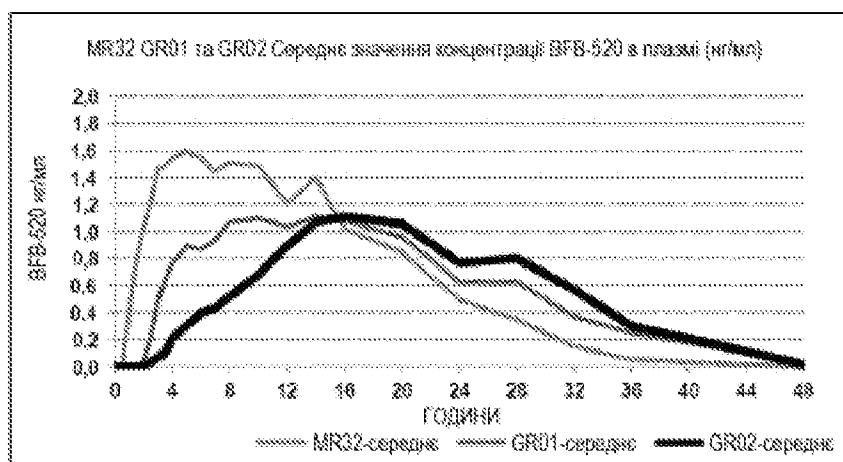
Фіг. 9



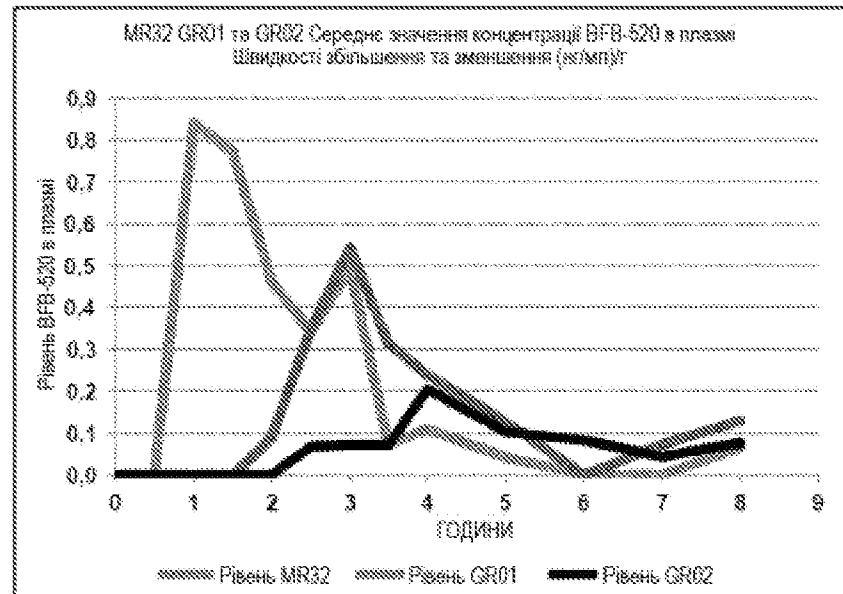
Фіг. 10



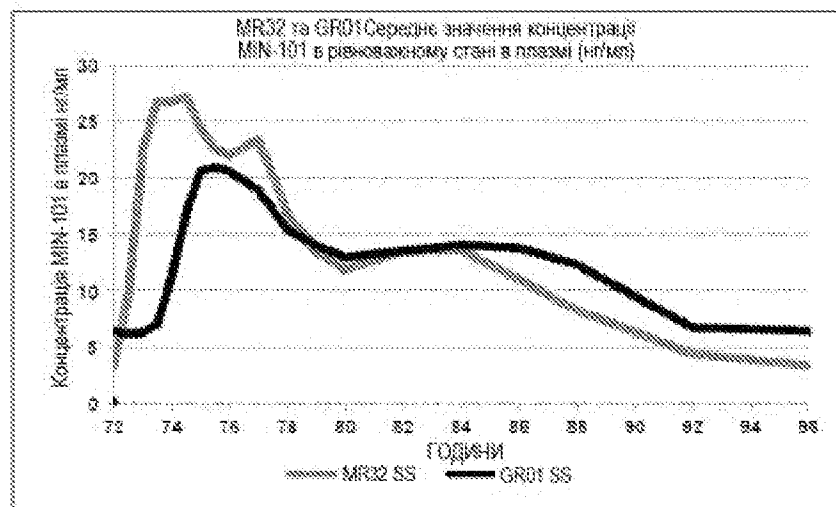
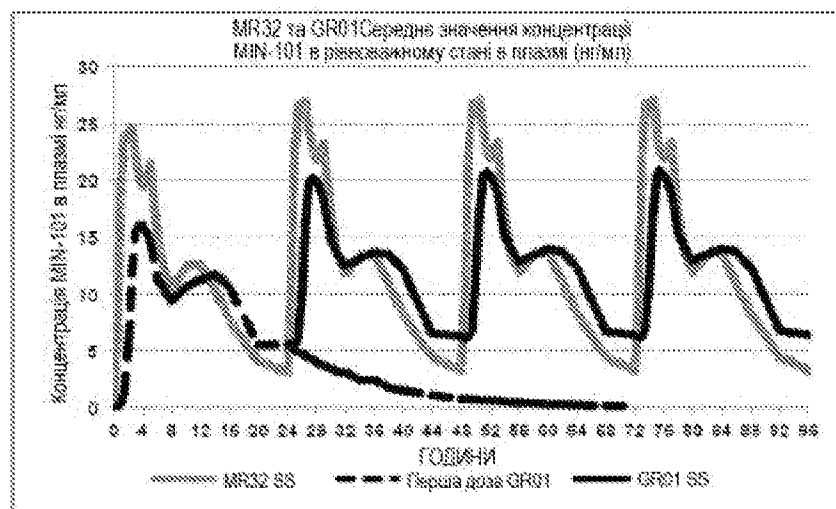
Фіг. 11



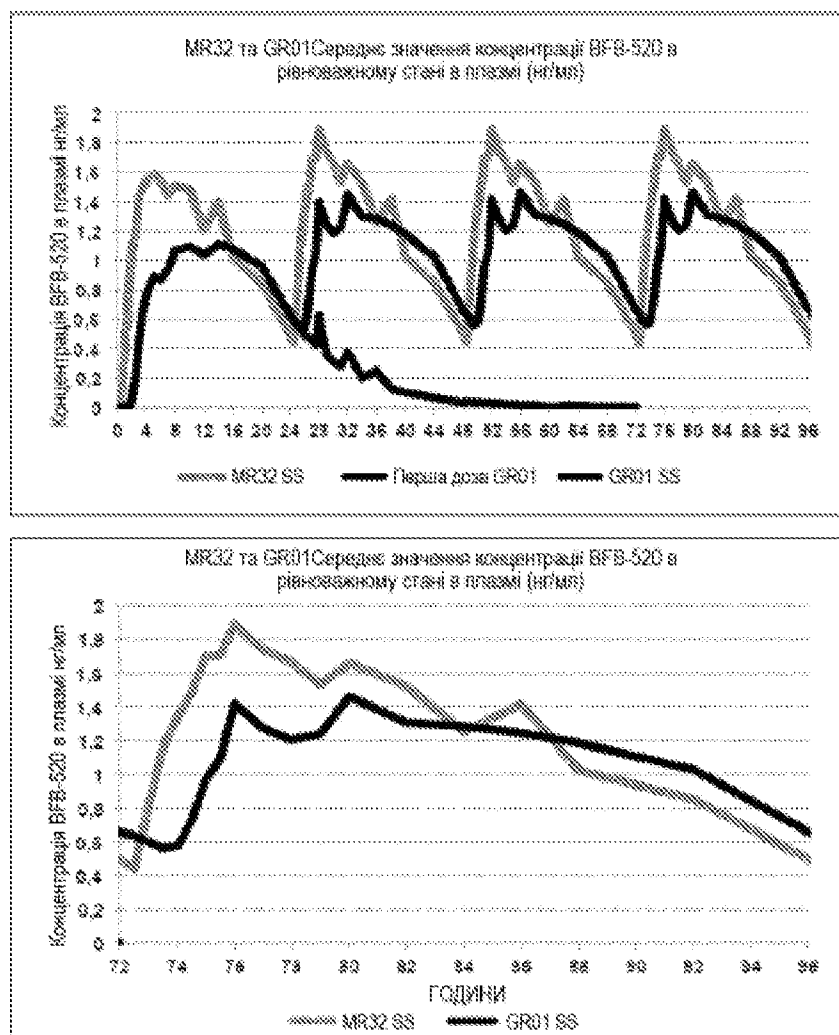
Фіг. 12



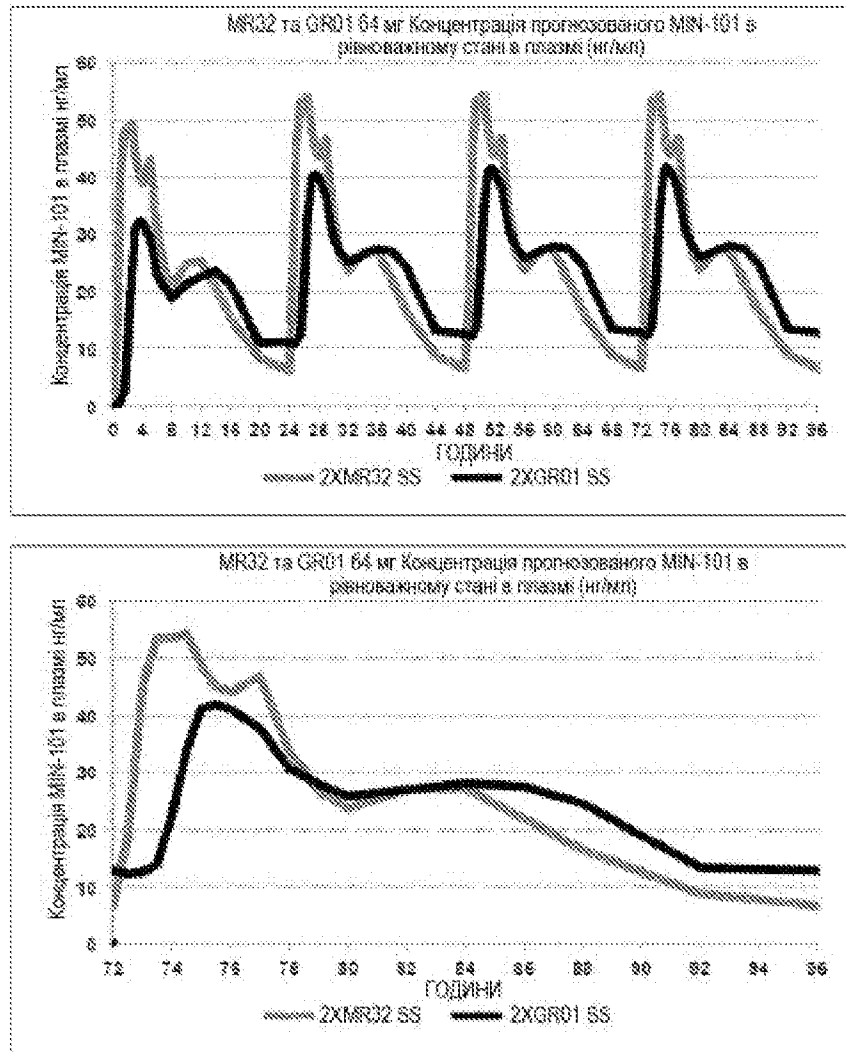
Фіг. 13



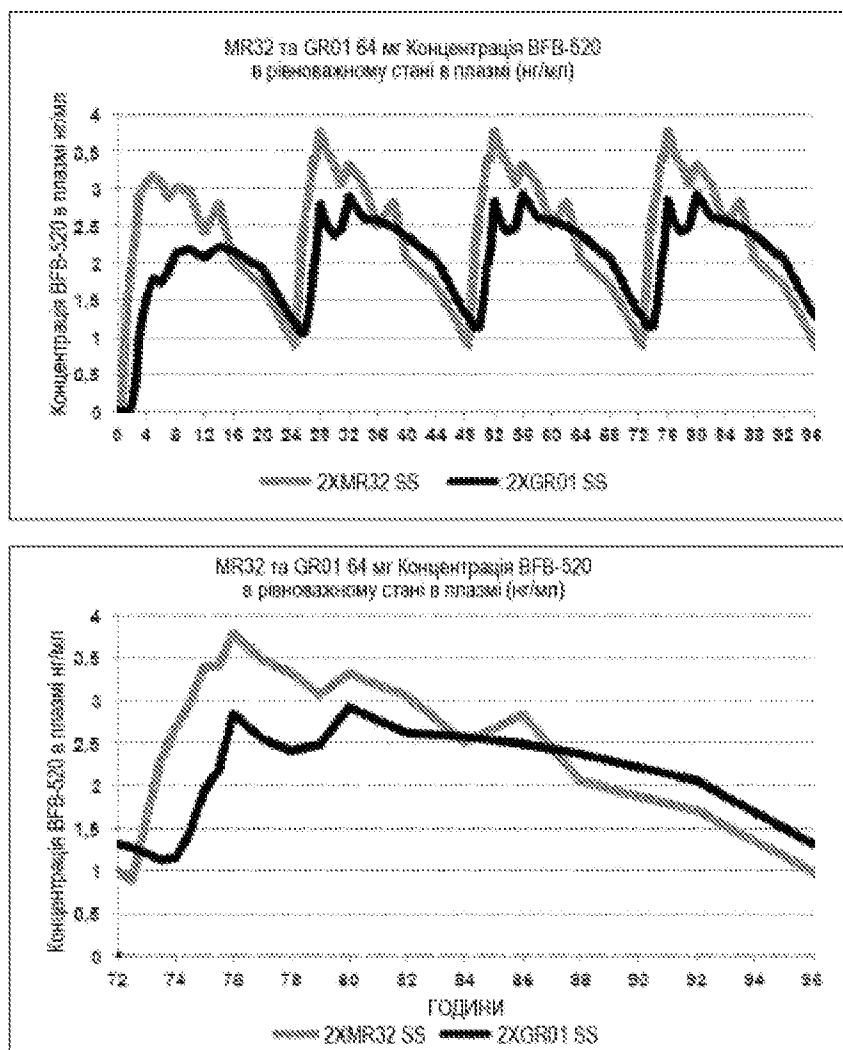
Фіг. 14



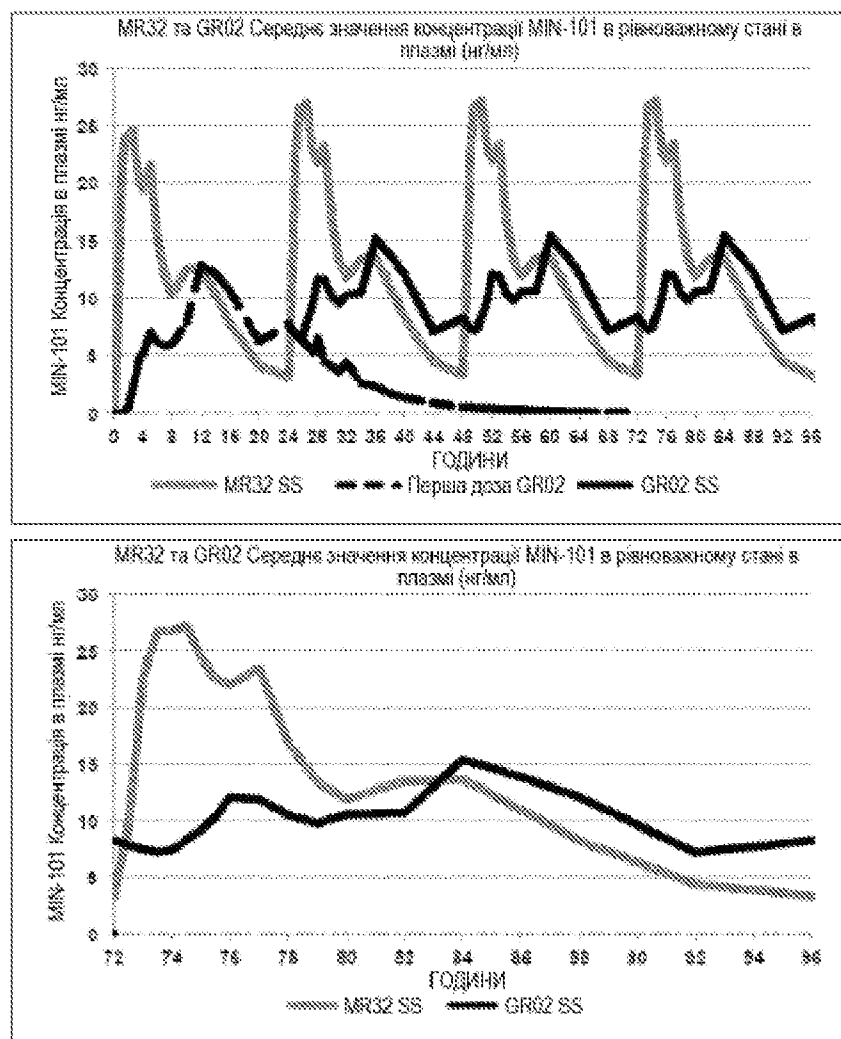
Фіг. 15



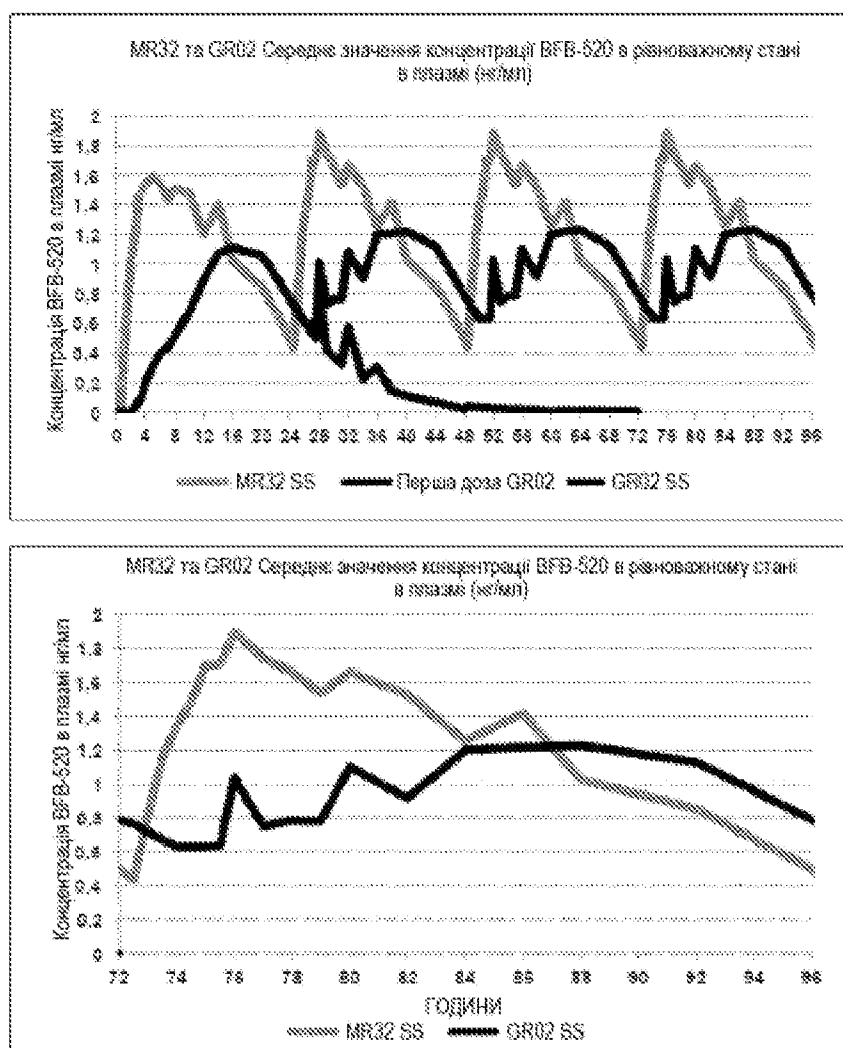
Фіг. 16



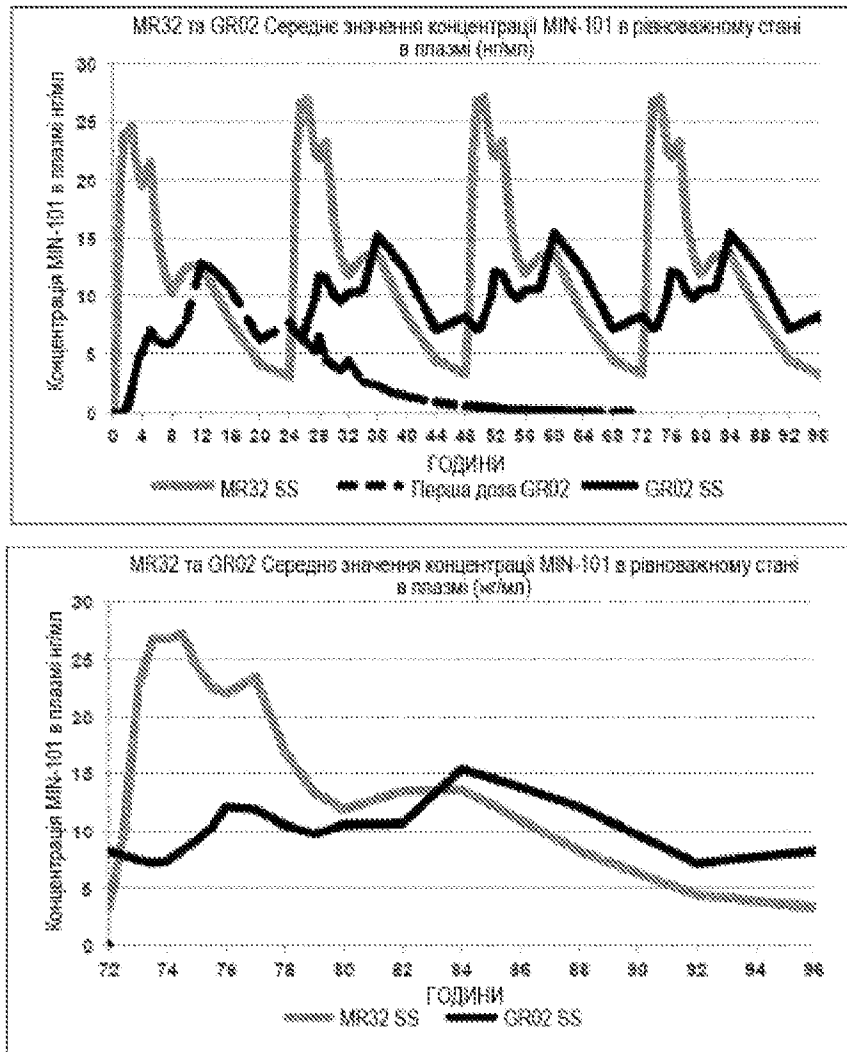
Фіг. 17



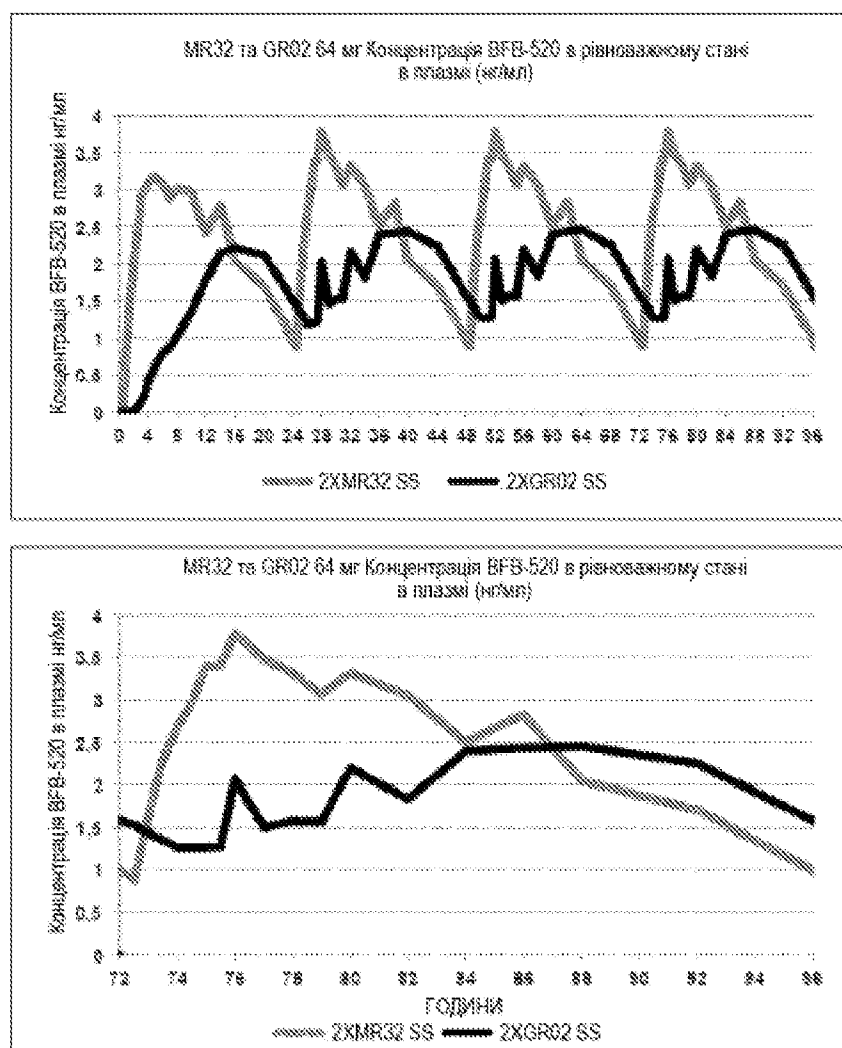
Фіг. 18



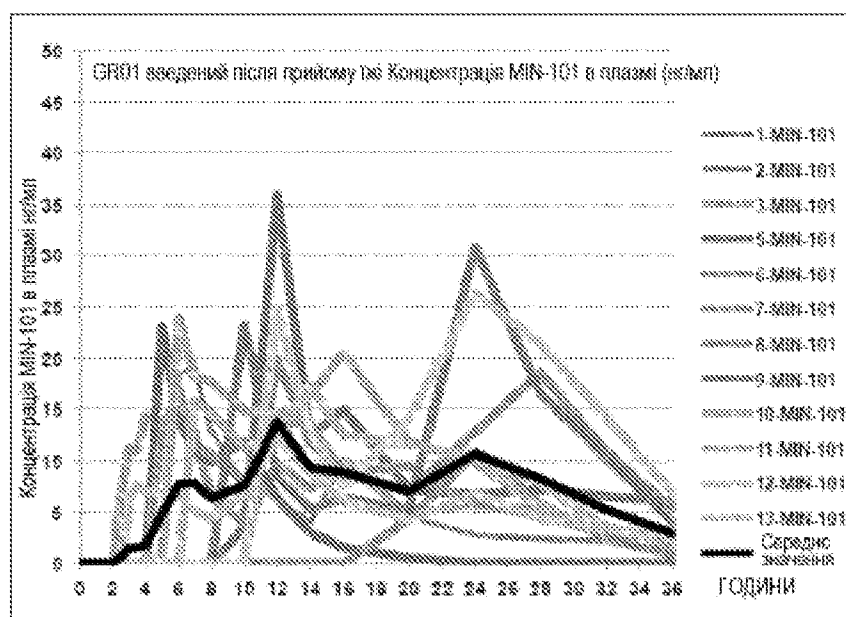
Фіг. 19



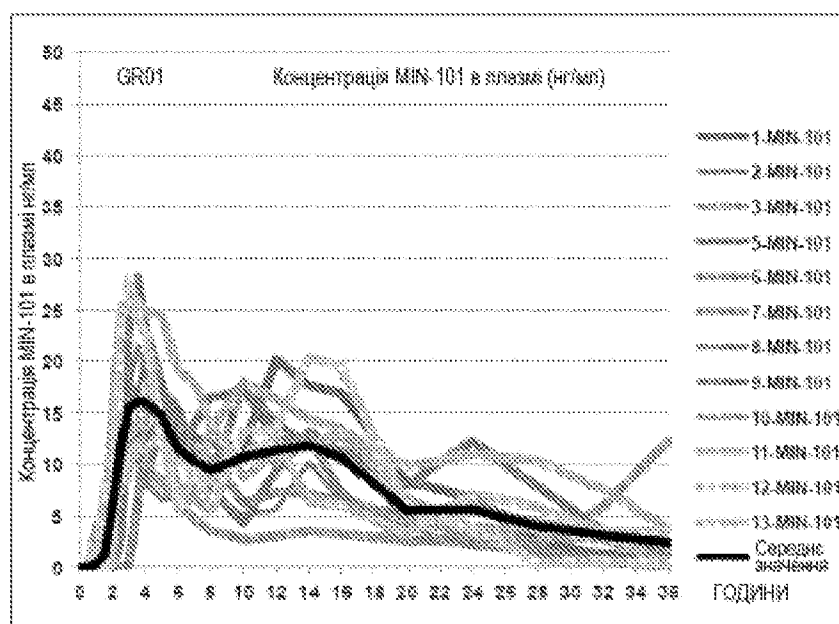
Фіг. 20



Фиг. 21



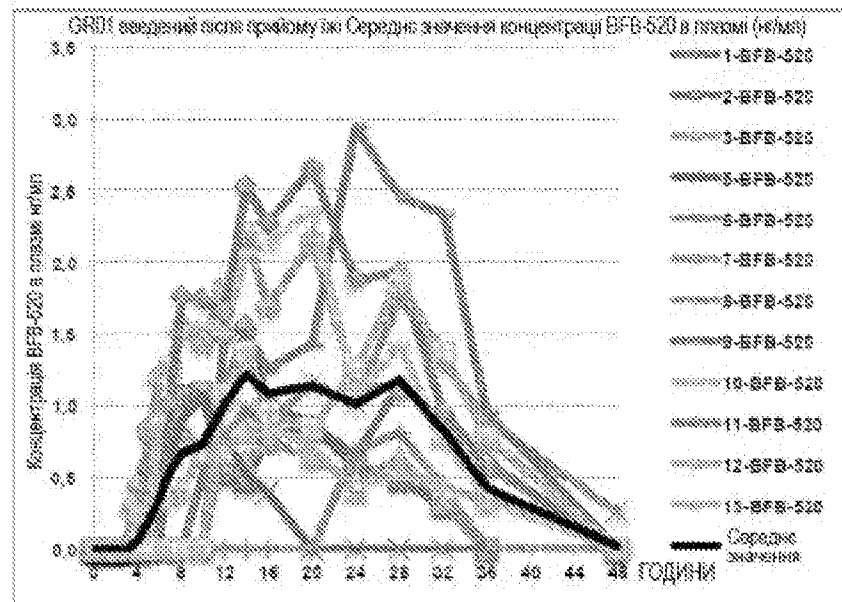
Фіг. 22



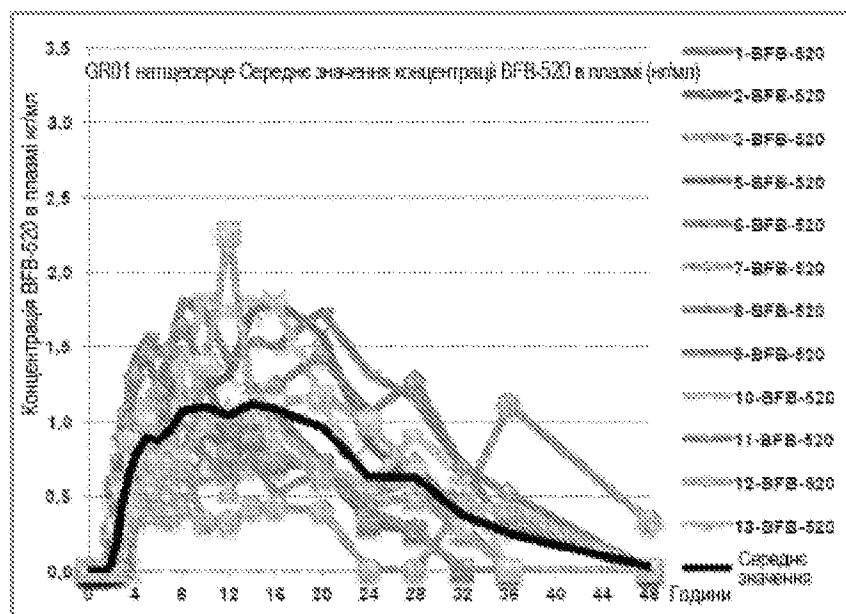
Фіг. 23



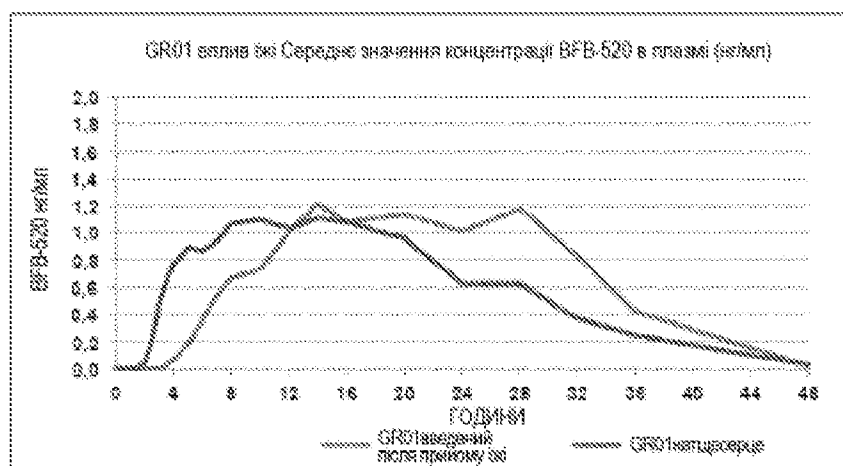
Фіг. 24



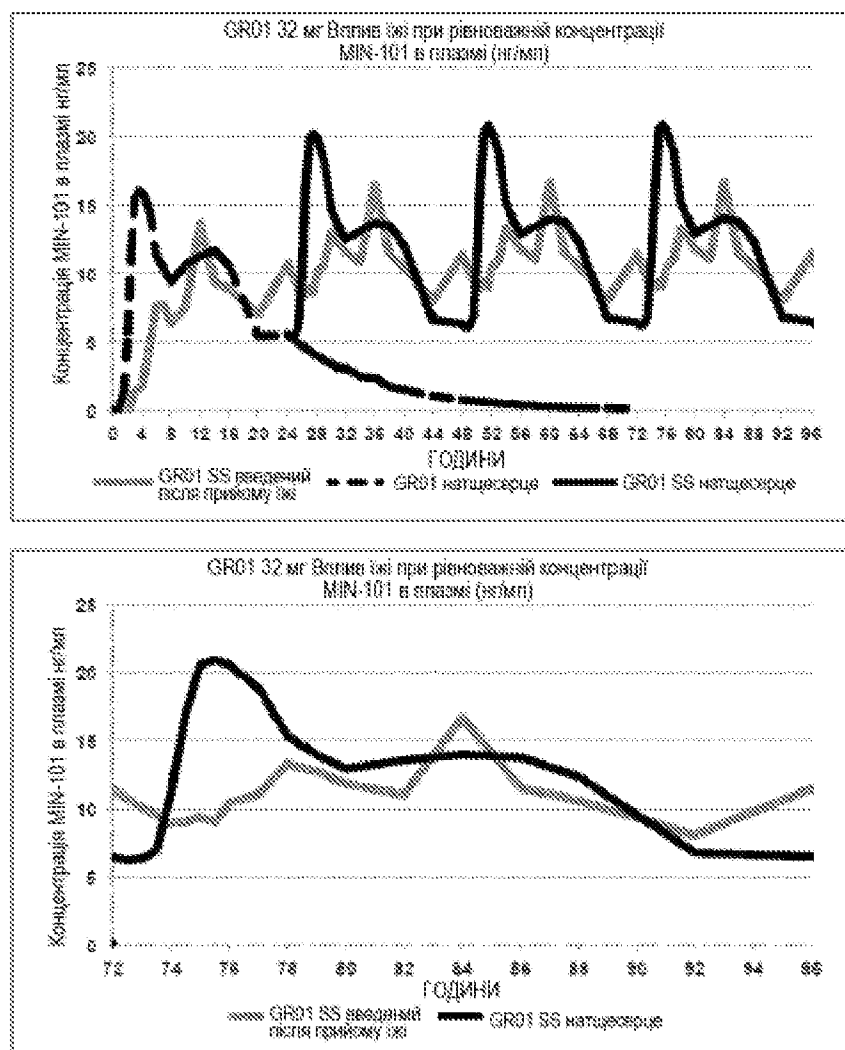
Фіг. 25



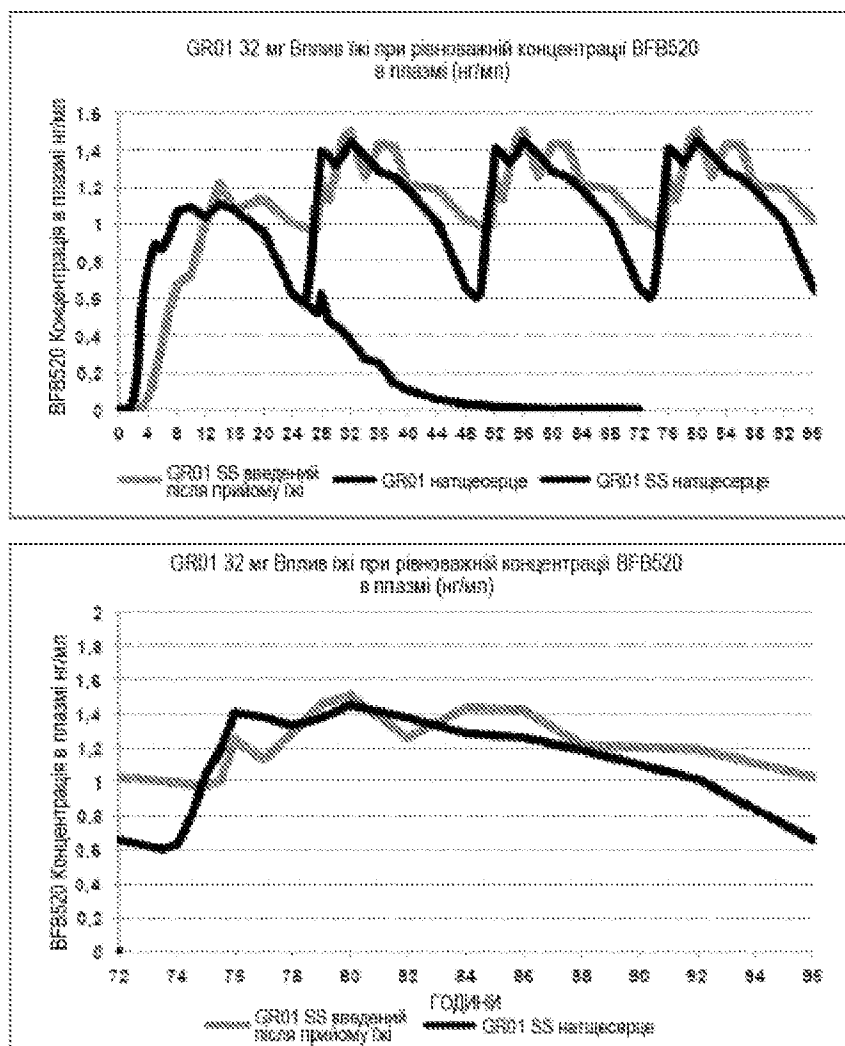
Фіг. 26



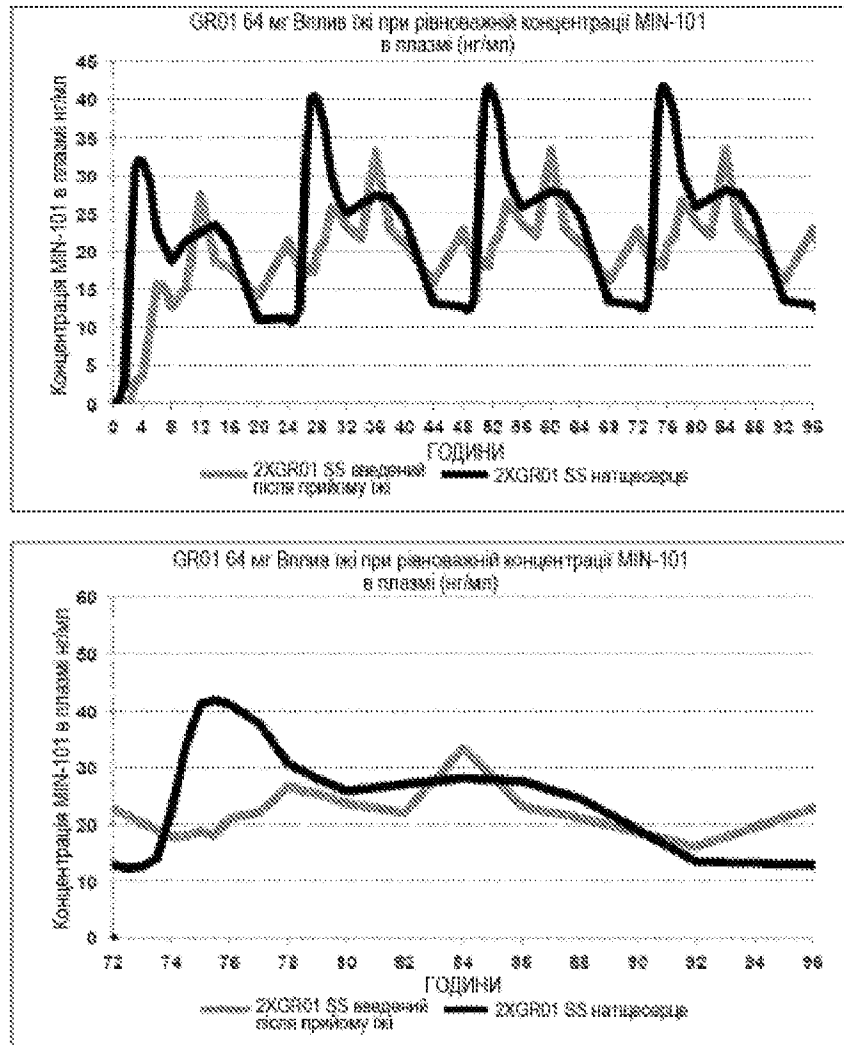
Фіг. 27



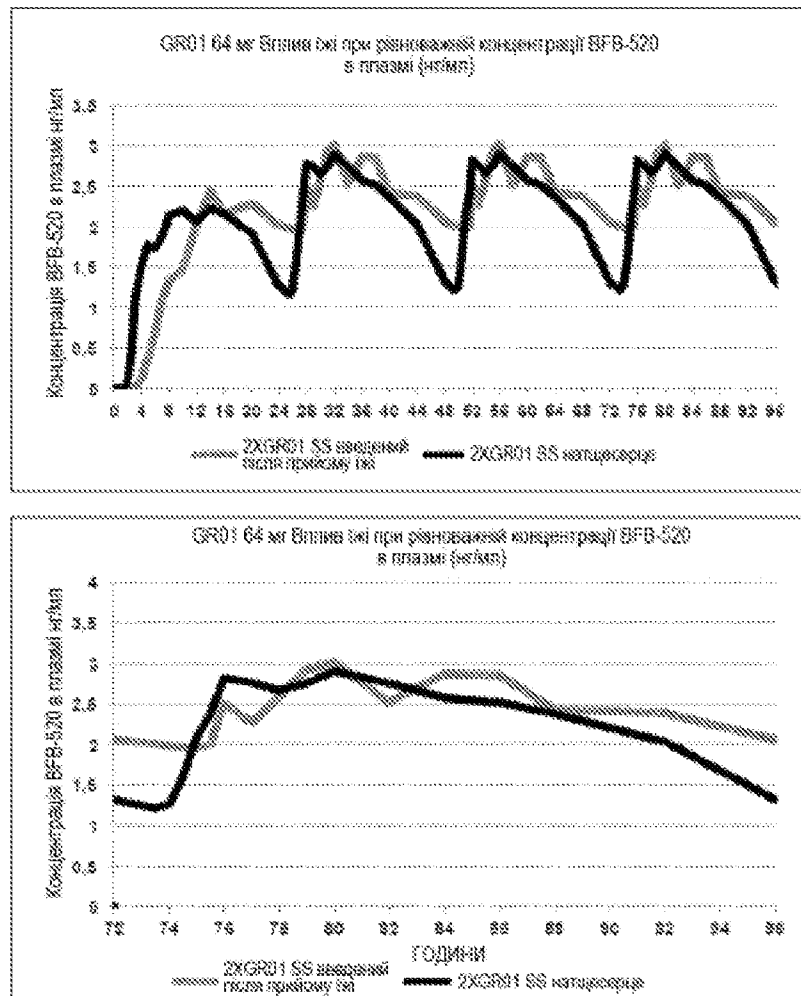
Фиг. 28



Фіг. 29



Фіг. 30



Фіг. 31