



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 435 573** (13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008102911/15**, **27.07.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.07.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.07.2005 US 60/702,982

(43) Дата публикации заявки: **10.09.2009** Бюл. № 25

(45) Опубликовано: **10.12.2011** Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **US 6811794 B2**, **02.11.2004. WO 00/41681**
A2, **20.07.2000. US 5854290 A**, **29.12.1998.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **28.02.2008**

(86) Заявка РСТ:
US 2006/029277 (27.07.2006)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/016284 (08.02.2007)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125, ООО
"ПАТЕНТИКА", М.И.Ниловой

(72) Автор(ы):

ШОДЖАЭЙ Амир Х. (US),
ПЕННИК Майкл (GB)

(73) Патентообладатель(и):

ШИР ЭлЭлСи (US)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ ГУАНФАЦИНА, ПОДХОДЯЩИЕ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ В ВИДЕ ЕДИНИЧНОЙ ДОЗИРОВАННОЙ ФОРМЫ

(57) Реферат:

Описаны дозированные формы гуанфацина для перорального применения, подходящие для однократного приема в сутки, имеющие приемлемые общие размеры таблеток. Дозированные формы по изобретению

обеспечивают удовлетворительный фармакокинетический профиль для продленной доставки гуанфацина в течение периода времени до 24 часов при регулируемой суммарной массе дозированной формы. 13 н. и 66 з.п. ф-лы, 1 ил., 10 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)**A61K 31/155** (2006.01)**A61K 47/30** (2006.01)**A61K 9/22** (2006.01)**A61P 9/12** (2006.01)**A61P 25/36** (2006.01)**A61P 25/14** (2006.01)**A61P 25/20** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008102911/15, 27.07.2006**(24) Effective date for property rights:
27.07.2006

Priority:

(30) Priority:
28.07.2005 US 60/702,982(43) Application published: **10.09.2009 Bull. 25**(45) Date of publication: **10.12.2011 Bull. 34**(85) Commencement of national phase: **28.02.2008**(86) PCT application:
US 2006/029277 (27.07.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/016284 (08.02.2007)

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, VOKh 1125, OOO
"PATENTIKA", M.I.Nilovoj**

(72) Inventor(s):

**ShODZhAEhJ Amir Kh. (US),
PENNIK Majkl (GB)**

(73) Proprietor(s):

ShIR EhlEhlSi (US)**(54) GUANFACINE-BASED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, SUITABLE FOR DAILY INTRODUCTION IN FORM OF SINGLE DOSED FORM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: described are dosed forms of guanfacine for per oral application, suitable for single intake per day, which has acceptable general size of pills.

EFFECT: dosed form by invention ensures satisfactory pharmacological profile for prolonged delivery of guanfacine during period of time up to 24 hours with regulated total weight of dosed form.

79 cl, 1 dwg, 2 tbl, 5 ex

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент US №60/702,982, поданной 28 июля 2005 г.

Настоящая заявка является родственной параллельно поданной заявке, обозначенной Attorney Docket №SHIRE-0519-V01 и озаглавленной «Составы для приготовления таблеток с модифицированным высвобождением, обладающие улучшенными механическими свойствами». Полное содержание вышеупомянутой заявки на патент включено посредством ссылки во всей своей полноте.

Предпосылки изобретения

Гуанфацин применяют, среди прочего, для лечения связанной с дефицитом внимания гиперактивности (СДВГ (ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder)) в качестве альтернативы лечению стимуляторами, при легком до умеренно повышенном кровяном давлении (гипертонии), героиновой зависимости, некоторых проблемах при осложненной беременности, нарушениях сна. В настоящее время исследуют другие показания. Указанное лекарство особенно полезно для детей, страдающих одновременно СДВГ и расстройством поведения. См. USP 6,811,794 и USP 6,287,599, описывающие составы с гуанфацином, указанные описания изобретений включены в настоящее описание посредством ссылок во всей их полноте.

Гуанфацина гидрохлорид представляет собой антигипертензивное средство центрального действия, со свойствами агониста α_2 -адренорецепторов, имеющееся в продаже в виде таблеток для перорального введения под фирменным названием Тепех®. Химическое название гуанфацина гидрохлорида - N-амидино-2-(2,6-дихлорфенил)-ацетамида гидрохлорид, он имеет молекулярную формулу $C_9H_{10}Cl_2N_3O$. Он представляет собой порошок от белого до кремового цвета, который трудно растворим в воде и спирте и слабо растворим в ацетоне. Каждая промышленно изготовленная таблетка для перорального введения содержит количество гуанфацина гидрохлорида, эквивалентное от 1 мг до 2 мг гуанфацина. Кроме того, таблетки содержат безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, повидон, стеариновую кислоту и красители.

Гуанфацин может вызывать следующие побочные эффекты: сухость во рту, запор, сонливость, головокружение, головную боль, трудность засыпания (бессонницу), сухость в глазах, тошноту, рвоту, сыпь или зуд на коже, усталость, нарушение пищеварения, диарею, замедление пульса, снижение половой функции, необычайную усталость или слабость, спутанность сознания, психическую депрессию, амнезию, печеночную токсичность, судороги ног, внезапное повышение кровяного давления (при резкой отмене).

Для упрощения, следует понимать, что термин «гуанфацин» относится как к соединению гуанфацин, так и к любой из его солей, включая гуанфацина гидрохлорид, если не определено иначе или они не упомянуты отдельно друг от друга.

Описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает способы, рецептуры и составы, пригодные для лечения любого из показаний для применения гуанфацина. Способы согласно настоящему изобретению включают введение пациенту один раз в сутки пероральной терапевтической рецептуры или состава, содержащего гуанфацин в прописанной дозе, например 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 3,5 мг и т.д., в виде единичной дозированной формы, например единичной таблетки, которая эффективна при режиме один раз в сутки, а также имеет размер, например вес таблетки, достаточный, чтобы применять ее для перорального введения, например позволяющий пациенту легко проглотить ее.

Соответственно составы и способы согласно изобретению пригодны для лечения, контроля или действия на СДВГ, гипертонию, героиновую зависимость, некоторые проблемы при осложненной беременности, нарушения сна и т.д. Составы также

5 В одном аспекте настоящее изобретение предлагает фармацевтический состав, содержащий гуанфацин и фармацевтически приемлемый наполнитель в единичной отдельной, применяемой один раз в сутки дозированной форме для перорального введения, которая эффективна при режиме дозирования один раз в сутки и имеет
10 приемлемый для пациента размер. Например, стандартные приемлемые размеры в отношении веса таблетки составляют дозы в 1 мг, вплоть до 170 мг, дозы в 2 мг, вплоть до 340 мг, дозы в 2,5 мг, вплоть до 255 мг, дозы в 3 мг, вплоть до 225 мг, дозы в 3,5 мг, вплоть до 245 мг, и дозы в 4 мг, вплоть до 300 мг. Размеры могут варьировать, например, в зависимости от геометрической формы, приемлемой для
15 перорального введения.

Круглые таблетки часто имеют диаметры вплоть до 10 мм, предпочтительно вплоть до 9 мм, например от 4 мм до 8 мм, предпочтительно от 5 мм до 8 мм, более предпочтительно от 7 мм до 8 мм, при толщине вплоть до 5 мм, предпочтительно
20 вплоть до 4 мм, например от 2,5 мм до 3,5 мм. Если таблетка имеет овальную форму, как правило, она имеет размеры вплоть до 15 мм (длина) на вплоть до 5 мм (ширина), предпочтительно вплоть до 14 мм (длина) на вплоть до 4 мм (ширина), например 14 мм (длина) на 3 мм (ширина), предпочтительно 13 мм (длина) на 4,5 мм (ширина), более предпочтительно 12 мм (длина) на 6 мм (ширина), при толщине вплоть до 6,35
25 мм, предпочтительно вплоть до 5,6 мм, например от 3,5 мм до 5 мм. Форма отдельной пероральной дозированной формы может быть овальной или круглой или другой подходящей формы. Если пероральная дозированная форма, например таблетка, является круглой, характерными ее размерами обычно являются диаметр и толщина, а
30 в случае, когда она является овальной, ее характерными размерами обычно являются длина, ширина и толщина.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет собой такой фармацевтический состав, который имеет общий вес, например, вплоть до около 340 мг, например, от 100 до 300 мг, предпочтительно от 130 до 300 мг, более
35 предпочтительно от 150 до 300 мг.

В еще одном аспекте предложена предпочтительная таблетка согласно изобретению, имеющая прочность от 17,80 до 48,93 кН, предпочтительно от 20,0 до 42,25 кН, более предпочтительно от 20,00 до 35,58 кН, измеренную при помощи
40 тестера прочности таблеток Schleuniger.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет собой способ лечения СДВГ при помощи описанного выше фармацевтического состава, например, у взрослых (18+ лет) и детей, например, в возрасте около 6-12 лет и в возрасте около 13-17 лет. Таким образом, настоящее изобретение включает таблетки, позволяющие получить
45 эффективный фармакокинетический (ФК) профиль и имеющие желаемый размер, например вес. В другом аспекте указанные таблетки также имеют достаточную прессуемость, чтобы добиться желаемых величин прочности таблеток.

Преимущества возможности введения гуанфацина в однократной суточной дозированной форме включают снижение вероятности для пациента нарушить
50 предписанный режим введения, например отсутствие возможности забыть принять пилюлю дважды, трижды и т.д. в сутки; облегчение введения детям по сравнению с введением более одного раза в сутки, если ребенок сопротивляется или протестует

против приема лекарства при каждом введении; меньшее влияние на ежедневную деятельность, например на поведение в школе, на спортивных занятиях и т.д., для детей, рабочих и т.д., удобство и т.д.

Другим аспектом настоящего изобретения является фармацевтический состав согласно изобретению, имеющий фармакокинетический (ФК) профиль средней концентрации в плазме такой, что когда состав вводят в дозе 1 мг гуанфацина здоровому взрослому пациенту натошак, указанный ФК профиль обладает по меньшей мере одним из следующих параметров: $ППК_{0-last}$ составляет около $29,3 \pm 8,8$ нг·ч/мл, $ППК_{\infty}$ составляет около $32,4 \pm 8,8$ нг·ч/мл, средняя C_{max} составляет около $0,98 \pm 0,26$ нг/мл и медиана T_{max} составляет около 6 часов (каждый параметр имеет отклонения $\pm 50\%$, более предпочтительно $\pm 40\%$ и особенно предпочтительно $\pm 20\%$ от соответствующего значения (безотносительно к установленному $\pm$ значению)), а когда состав вводят в дозе 2 мг или в другой дозе, указанный ФК профиль, которой линейно коррелирует с профилем, приведенным для дозы в 1 мг, $ППК_{0-last}$, $ППК_{\infty}$ и C_{max} линейно связаны с соответствующими величинами для дозы в 1 мг. $T_{1/2}$, измеренное для состава в 1 мг, составляет $17,5 \pm 3,8$ часов.

Другим аспектом настоящего изобретения является фармацевтический состав согласно изобретению, имеющий фармакокинетический (ФК) профиль средней концентрации в плазме такой, что когда состав вводят в дозе 2,5 мг гуанфацина здоровому взрослому пациенту натошак, указанный ФК профиль обладает по меньшей мере одним из следующих параметров: $ППК_{0-last}$ составляет около $81,3 \pm 35,4$ нг·ч/мл, $ППК_{\infty}$ составляет около $85,0 \pm 37,4$ нг·ч/мл, средняя C_{max} составляет около $2,49 \pm 0,93$ нг/мл и медиана T_{max} составляет около 6 часов (каждый параметр имеет отклонения $\pm 50\%$, более предпочтительно $\pm 40\%$ и особенно предпочтительно $\pm 20\%$ от соответствующего значения (безотносительно к установленному $\pm$ значению)), а если состав вводят в таком количестве, что его ФК профиль линейно коррелирует с указанным профилем для дозы в 2,5 мг, $ППК_{0-last}$, $ППК_{\infty}$ и C_{max} линейно связаны с соответствующими величинами для дозы в 2,5 мг. $T_{1/2}$, измеренное для состава в 1 мг, составляет $16,7 \pm 7,4$ часов.

Другим аспектом настоящего изобретения является фармацевтический состав согласно изобретению, имеющий фармакокинетический (ФК) профиль средней концентрации в плазме такой, что когда состав вводят в дозе 4 мг гуанфацина здоровому взрослому пациенту натошак, указанный ФК профиль обладает по меньшей мере одним из следующих параметров: $ППК_{0-last}$ составляет около $120 \pm 41,5$ нг·ч/мл, $ППК_{\infty}$ составляет около $125 \pm 46,0$ нг·ч/мл, средняя C_{max} составляет около $3,58 \pm 1,39$ нг/мл и медиана T_{max} составляет около 5 часов (каждый параметр имеет отклонения $\pm 50\%$, более предпочтительно $\pm 40\%$ и особенно предпочтительно $\pm 20\%$ от соответствующего значения (безотносительно к установленному $\pm$ значению)), а если состав вводят в дозе 3 мг, 3,5 мг или другой дозе, ФК профиль которой линейно коррелирует с ФК профилем для дозы в 4 мг, $ППК_{0-last}$, $ППК_{\infty}$ и C_{max} линейно связаны с соответствующими величинами для дозы в 4 мг. $T_{1/2}$, измеренное для состава в 1 мг, составляет $17,1 \pm 5,5$ часов.

Другим аспектом настоящего изобретения является фармацевтический состав согласно изобретению, имеющий фармакокинетический (ФК) профиль средней концентрации в плазме такой, что когда состав вводят в дозе 2 мг гуанфацина натошак пациенту в возрасте 6-12 лет, страдающему СДВГ, указанный ФК профиль обладает по меньшей мере одним из следующих параметров: $ППК_{0-last}$ составляет около $56,88 \pm 22,05$ нг·ч/мл, $ППК_{\infty}$ составляет около $65,20 \pm 23,88$ нг·ч/мл, средняя C_{max}

составляет около $2,55 \pm 1,03$ нг/мл и медиана T_{max} составляет около 5 часов (каждый параметр имеет отклонения $\pm 50\%$, более предпочтительно $\pm 40\%$ и особенно предпочтительно $\pm 20\%$ от соответствующего значения (безотносительно к установленному $\pm$ значению)), а если указанный состав вводят в дозе 1 мг или в другой дозе, ФК профиль которой линейно коррелирует с ФК профилем для дозы в 2 мг, PPK_{0-last} , PPK_{∞} и C_{max} линейно связаны с соответствующими величинами для дозы в 2 мг. $T_{1/2}$, измеренное для состава в 2 мг, составляет $14,4 \pm 2,4$ часа.

Другим аспектом настоящего изобретения является фармацевтический состав согласно изобретению, имеющий фармакокинетический (ФК) профиль средней концентрации в плазме такой, что когда состав вводят в дозе 2 мг гуанфацина натошак пациенту в возрасте 13-17 лет, страдающему СДВГ, указанный ФК профиль обладает по меньшей мере одним из следующих параметров: PPK_{0-last} составляет около $42,74 \pm 12,85$ нг·ч/мл, PPK_{∞} составляет около $47,25 \pm 13,69$ нг·ч/мл, средняя C_{max} составляет около $1,69 \pm 0,43$ нг/мл и медиана T_{max} составляет около 5 часов (каждый параметр имеет отклонения $\pm 50\%$, более предпочтительно $\pm 40\%$ и особенно предпочтительно $\pm 20\%$ от соответствующего значения (безотносительно к установленному $\pm$ значению)), а если указанный состав вводят в дозе 1 мг или в другой дозе, ФК профиль которой линейно коррелирует с ФК профилем для дозы в 2 мг, PPK_{0-last} , PPK_{∞} и C_{max} линейно связаны с соответствующими величинами для дозы в 2 мг. $T_{1/2}$, измеренное для состава в 1 мг, составляет $17,9 \pm 5,8$ часов.

Составы согласно изобретению обычно содержат от примерно 0,1 до примерно 5% (вес.) гуанфацина, предпочтительно 0,25-5% (вес.), более предпочтительно 0,3-4% (вес.), 0,33-3,5% (вес.), 0,5-3% (вес.), 0,75-2% (вес.) и т.д. Количество других компонентов может варьировать в зависимости от применяемой технологии приготовления состава и необходимого ФК профиля, так же как и количество гуанфацина, как показано в настоящем описании.

Все пациенты могут получать любой из применяемых один раз в сутки составов по 1, 2, 2,5, 3, 3,5 или 4 мг, на основании выбранного ФК профиля и требуемой эффективности. Все пациенты могли бы получать дозу 3 мг (если они не получают достаточной поддержки при меньших дозах). Дозу для более взрослых пациентов, например подростков и взрослых, а также более тяжелых детей можно определить, например, от 3,5 до 4 мг.

Предпочтительные составы, обеспечивающие выбранный ФК профиль, представлены в Таблице 1.

Более предпочтительные составы, обеспечивающие выбранный ФК профиль, представлены в Таблице 2.

ТАБЛИЦА 1

	Компонент	Состав 1 мг		Состав 2 мг		Состав 2,5 мг		Состав 3 мг		Состав 3,5 мг		Состав 4 мг	
		мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %
5	Гуанфацина гидрохлорид, USP/NF	1,14	0,76-0,88	2,28	0,76-0,88	2,85	1,27-1,42	3,42	1,71-1,90	3,99	1,71-1,90	4,56	1,71-1,90
	Гипромеллоза 2208, USP/NF (Methocel® K4M CR Premium)	17,34-20,01	13,34	34,68-40,02	13,34	26,68-30,02	13,34	18,00-20,00	10,00	21,00-23,33	10,00	24,00-26,67	10,00
	Окремненная микрокристаллическая целлюлоза высокой плотности (Pro-solv HD90™)	20,00-26,00	15,38-17,33	40,00-51,99	15,38-17,33	34,19-38,99	17,10-17,33	37,88-42,78	21,04-21,39	44,18-49,91	21,04-21,39	50,49-57,04	21,04-21,39
10	Гранулированная смесь моногидрата лактозы, повидона, кросповидона (Ludipress®)	22,02-25,37	16,91-16,94	44,04-50,73	16,91-16,94	31,98-35,78	15,90-15,99	38,80-42,80	21,40-21,55	45,25-49,93	21,40-21,55	51,72-57,07	21,40-21,55
	Сополимер метакриловой кислоты, Тип C, USP/NF (Eudragit® L 100-55)	45,00-50,00	33,33-34,61	90,00-99,99	33,33-34,61	66,66-74,99	33,33	45,00-50,00	25,00	52,50-58,33	25,00	60,00-66,67	25,00
	Фумаровая кислота, FCC	6,50-7,50	5,00	13,00-15,00	5,00	10,00-11,25	5,00	9,00-10,00	5,00	10,50-11,67	5,00	12,00-13,33	5,00
15	Измельченный глицерилбегенат, USP/NF (Compritol® 888 ATO)	18,00-20,00	13,33-13,85	36,00-39,99	13,33-13,85	26,66-29,99	13,33	27,00-30,00	15,00	31,50-35,00	15,00	36,00-40,00	15,00
	Порошок смеси пигментов*	-	-	-	-	1,00-1,13	0,50	0,90-1,00	0,50	1,05-1,17	0,50	1,20-1,33	0,50
	Итого	130,00-150,00	100,00	260,00-300,00	100,00	200,00-225,00	100,00	180,00-200,00	100,00	210,00-233,33	100,00	240,00-266,66	100,00
20	Размер, мм/форма таблетки	7	Круглая	12,35×6,0	Овальная	Круглая	8	Круглая	8	Круглая	8	12,35×6,0	Овальная
	2,5 мг: Синий пигмент; 3 мг: Зеленый пигмент; 3,5 мг: Красный пигмент; 4 мг: Зеленый пигмент												

ТАБЛИЦА 2

	Компонент	Состав 1 мг		Состав 2 мг		Состав 2,5 мг		Состав 3 мг		Состав 3,5 мг		Состав 4 мг	
		мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %	мг/таб- летка	вес. %
25	Гуанфацина гидрохлорид, USP/NF	1,14	0,76	2,28	0,76	2,85	1,27	3,42	1,71	3,99	1,71	4,56	1,71
	Гипромеллоза 2208, USP/NF (Methocel® K4M CR Premium)	20,01	13,34	40,02	13,34	30,02	13,34	20,00	10,00	23,33	10,00	26,67	10,00
	Окремненная микрокристаллическая целлюлоза высокой плотности (Pro-solv HD90™)	26,00	17,33	51,99	17,33	38,99	17,33	42,78	21,39	49,91	21,39	57,04	21,39
30	Гранулированная смесь моногидрата лактозы, повидона, кросповидона (Ludipress®)	25,37	16,91	50,73	16,91	35,78	15,90	42,80	21,40	49,93	21,40	57,07	21,40
	Сополимер метакриловой кислоты, Тип C, USP/NF (Eudragit® L 100-55)	50,00	33,33	99,99	33,33	74,99	33,33	50,00	25,00	58,33	25,00	66,67	25,00
	Фумаровая кислота, FCC	7,50	5,00	15,00	5,00	11,25	5,00	10,00	5,00	11,67	5,00	13,33	5,00
35	Измельченный глицерилбегенат, USP/NF (Compritol® 888 ATO)	20,00	13,33	39,99	13,33	29,99	13,33	30,00	15,00	35,00	15,00	40,00	15,00
	Порошок смеси пигментов*	-	-	-	-	1,13	0,50	1,00	0,50	1,17	0,50	1,33	0,50
	Итого	150,00	100,00	300,00	100,00	225,00	100,00	200,00	100,00	233,33	100,00	266,66	100,00
40	Размер, мм/форма таблетки	7	Круглая	12,35×6,0	Овальная	8	Круглая	8	Круглая	8	Круглая	12,35×6,0	Овальная
	Толщина таблетки, мм	3	-	5	-	3,5	-	3,3	-	3,5	-	4,3	-
2,5 мг: Синий пигмент; 3 мг: Зеленый пигмент; 3,5 мг: Красный пигмент; 4 мг: Зеленый пигмент													

Другие аспекты настоящего изобретения включают составы, которые характеризуются комбинацией из двух или более фармакокинетических параметров или набором фармакокинетических параметров (например, PPK_{0-1ast} , PPK_{∞} , C_{max} и/или T_{max}), описанных выше, например набором из двух, трех или четырех и т.д. фармакокинетических параметров. Например, указанные аспекты включают составы, характеризующиеся одним или более фармакокинетическим параметром или их набором, как показано в настоящем изобретении, при введении взрослым пациентам и одним или более фармакокинетическим параметром или их набором, как показано в настоящем изобретении, при введении детям в возрасте 6-12 лет или детям в возрасте 13-17 лет. Предпочтительными комбинациями фармакокинетических

параметров, удовлетворяющих данным условиям, являются $ППК_{0-t}$ и C_{max} .

Составы согласно настоящему изобретению применимы на протяжении длительного времени. Под «длительным временем» понимают то, что состав гуанфацина согласно настоящему изобретению можно вводить пациенту на протяжении периода времени длительностью около недели, месяца, 2-11 месяцев (например, 2-6 месяцев, 7-11 месяцев и т.д.), года, двух или более лет и т.д. и он остается эффективным для лечения показания, при котором указанный состав прописывают, например при СДВГ.

В преимущественном варианте реализации фармацевтические составы с гуанфацином включают Eudragit L® 100-55 (поли(метакриловая кислота, этилакрилат)) (анионный полимер метакриловой кислоты и метакрилатов - Метакриловый сополимер, Тип C, NF), поставляемый Rohm America, Inc. Все описания, доступные в Rohm America, Inc. для Eudragit L® 100-55 на дату подачи настоящей заявки, включены в настоящее описание посредством ссылки. Составы согласно настоящему варианту реализации, как правило, включают Eudragit L® 100-55, исходя из ста процентов от общего веса состава (вес.), от примерно 25 процентов до примерно 45 процентов, предпочтительно от примерно 25 процентов до примерно 35 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 26, 27, 28 и т.д. процентов до примерно 32, 33, 34, 35 и т.д. процентов (вес.) от общего веса состава, содержание при необходимости можно изменять в зависимости от уровня дозировки, как описано ниже.

Другой аспект настоящего изобретения включает составы, обеспечивающие описанные выше ФК профили при помощи составов, основанных на общепринятой галеновой технологии с использованием осмотического высвобождения, пульсирующего высвобождения, замедленного высвобождения, контролируемого высвобождения, отсроченного высвобождения, пролонгированного высвобождения, немедленного высвобождения или другого модифицированного высвобождения гуанфацина.

Согласно другим аспектам настоящее изобретение направлено на способы лечения с использованием, как описано выше, гуанфацина, представленного в виде состава с модифицированным высвобождением. Указанный состав вводят взрослому пациенту (18+ лет), пациенту в возрасте около 6-12 лет или в возрасте около 13-17 лет и достигают лечения СДВГ, гипертонии, героиновой зависимости, некоторых проблем при осложненной беременности, нарушений сна и т.д.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к упакованному фармацевтическому составу, включающему контейнер, в котором находится фармацевтический состав, содержащий гуанфацин, и инструкция по применению указанного соединения при показаниях для применения гуанфацина, например СДВГ, гипертонии, героиновой зависимости, некоторых проблемах при осложненной беременности, нарушениях сна у пациента и т.д.

Термин «носитель» имеет самое широкое значение, включая любое вещество, входящее в состав вместе с лекарством.

Термин «контейнер» включает любой резервуар для помещения в него лекарственного состава. Например, в одном варианте реализации контейнер представляет собой упаковку, содержащую состав. В других вариантах реализации контейнер не является упаковкой, содержащей состав, т.е. контейнер представляет собой резервуар, такой как коробка или флакон, содержащий упакованный состав или неупакованный состав и инструкции по применению состава. Кроме того, технологии

упаковывания широко известны в данной области. Следует понимать, что инструкции по применению терапевтического состава могут быть помещены на упаковке, содержащей указанный терапевтический состав, и в указанном виде инструкция повышает функциональную связь с упакованным продуктом. Однако следует

5 понимать, что инструкции могут содержать информацию, относящуюся к способности гуанфацина выполнять предназначенную ему функцию, например лечить СДВГ, гипертонию, героиновую зависимость, некоторые проблемы при осложненной беременности, нарушения сна и т.д.

10 Также в состав можно включать дополнительные активные соединения в такой дозировке, пока они не оказывают значительного воздействия на способность терапевтического состава выполнять назначенную ему функцию или не оказывают значительного воздействия на способность терапевтического состава достигать заданных концентраций фармакокинетического профиля (ФК) в плазме, как описано

15 выше.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент нуждается в лечении способами согласно настоящему изобретению, и его выбирают для лечения на основании указанной необходимости. Пациента, нуждающегося в лечении,

20 определяют так, как это принято в данной области, включая пациентов, определяемых как имеющие заболевание или расстройство, связанное с СДВГ, гипертонией, героиновой зависимостью, некоторыми проблемами при осложненной беременности, нарушениями сна и т.д., имеющих симптом указанных заболеваний или расстройств или имеющих повышенный риск развития указанных заболеваний или расстройств, и в

25 случае, когда можно предположить на основании диагноза, например врачебного диагноза, что указанное лечение принесет пользу (например, излечение, выздоровление, предотвращение, облегчение, ослабление, изменение, исправление, улучшение, оздоровление или воздействие на заболевание или расстройство, на

30 симптом заболевания или расстройства или на риск возникновения заболевания или расстройства).

Введение гуанфацина пациенту, подлежащему лечению, можно осуществлять при помощи известных процедур, в дозировках и в течение времени, достаточных для получения пациентом назначенного лечения. Эффективное количество лекарственного

35 соединения, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может варьировать в зависимости от таких факторов, как возраст, пол и вес пациента. Реальную дозировку гуанфацина в фармацевтических составах согласно настоящему изобретению можно менять таким образом, чтобы получить количество активного

40 компонента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа в случае конкретного пациента, состава и способа введения, без токсичности для пациента.

В зависимости от используемого метода приготовления состава, фармацевтически приемлемые носители включают любые из следующих: наполнители или разбавители

45 для достижения заданного объема, такие как сахара, крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит или кремниевая кислота; связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза или гуммиарабик; увлажнители, такие как глицерин; разрыхлители, такие как агар-агар,

50 карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, натрия крахмалгликолят, сшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза, сшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза (например, AC-DI-SOL®), натрия крахмалгликолят (например, EXPLOTAB®, PRIMOJEL®), и сшитый

поливинилпирролидон (например, Plasone-XL), и карбонат натрия; средства, замедляющие растворение, такие как парафин; вещества, ускоряющие всасывание, такие как четвертичные аммониевые соединения; формообразующие средства, такие как кокосовое масло; растворители; инкапсулирующие материалы; смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; скользящие вещества, такие как тальк, стеариновая кислота, лейцин, глицерилбегенат, гидрогенизированное растительное масло, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия; красители; консерванты; поверхностно-активные вещества; диспергирующее средство; инертный жидкий разбавитель; вспомогательные вещества; эмульгаторы; средства, образующие покрытия; подсластители; вкусовые и/или ароматические добавки; воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; антиоксиданты, например водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; жирорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилгидроксианизол (ВНА), бутилгидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; буферные соединения, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апиrogenная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; цитрат натрия; дикальцийфосфат; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в известных в данной области фармацевтических составах. Предотвращение воздействия микроорганизмов на таблетки можно обеспечить путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тому подобного. Каждый носитель может быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими компонентами состава, отсутствия вреда для пациента и с точки зрения того, что он не влияет на способность терапевтического состава достигать выбранных ФК профилей.

Как указано выше, для получения режимов дозирования с вышеупомянутыми ФК профилями можно использовать составы немедленного, контролируемого, замедленного, пролонгированного, отсроченного, пульсирующего, осмотического высвобождения и т.д., отдельно или в сочетании, чтобы получить желаемые результаты. Примеры принципов составов и препаратов приведены, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, 4-е издание, 2003 (Rowe, Sheskey and Weller); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (под редакцией Lieberman, Lachman and Schwartz), текущее издание, выпущенное Marcel Dekker, Inc., а также Remington's Pharmaceutical Sciences (под редакцией A. Gennaro, 20-е издание, 2000). О традиционных способах контролируемого или длительного высвобождения см., например, в R.K. Chang and J.R. Robinson, глава 4: "Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating", в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, том 3, под редакцией H.A. Lieberman, L. Lachman and J.B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc., 1991; R.J. Campbell and G.L. Sackett, глава 3: "Film coating", в Pharmaceutical Unit Operations: Coating, под редакцией K.E. Avis, A.J. Shukia and R. K. Chang, Interpharm Press, Inc., 1999. Принципы альтернативных способов приготовления составов также

приведены в патентах США 6,878,386; 6,849,661; 6,827,947; 6,702,803; 6,793,936; 6,780,436; 6,746,692; 6,638,535; 6,635,277; 6,627,223. Все указанные описания изобретений полностью включены в настоящее описание посредством ссылок.

5 Другие составы гуанфацина, отличающиеся от конкретных приведенных в настоящем описании примеров, могут иметь форму гранул, например, с ядром, которое, возможно, покрыто покрытием, делающим возможным высвобождение средства немедленно или в течение времени, таким как фармацевтически приемлемый нерастворимый в воде или растворимый в воде пленкообразователь, в отдельности
10 или со средством, регулирующим растворение, и т.д. См., например, патент США 4,728,512. Двухфазный или многофазный профиль высвобождения можно получить, сочетая гранулы с немедленным высвобождением и гранулы с отсроченным, замедленным или другим контролируемым высвобождением или
15 сочетая различные гранулы с отложенным высвобождением с различными профилями высвобождения - исключительно для получения выбранных ФК профилей.

Гранулы можно приготовить, покрывая обычные ядра, содержащие лекарство, нерастворимым в воде полимером, или сочетанием нерастворимых в воде полимеров, или сочетанием растворимых в воде и нерастворимых в воде полимеров. Это может
20 быть сочетание слоев или сочетание полимеров в одном покрытии. Полученные гранулы (или маленькие таблетки) можно затем поместить в капсулу. Кроме гранул в капсульной оболочке, для достижения выбранного профиля высвобождения также можно использовать таблетки в капсульной оболочке (например, одну или более
25 таблетку с немедленным высвобождением и одну или более таблетку с отсроченным или замедленным высвобождением в капсульной оболочке).

Можно использовать различные полимерные материалы, чтобы получить выбранный тип высвобождения, например немедленное, замедленное отсроченное и т.д. высвобождение. Например, разнообразные дозированные формы (например,
30 описанные ниже) могут быстро и полностью доставлять дозы активного средства реципиенту несколько раз за период в несколько часов при единственном пероральном введении, при необходимости комбинирования доз в одной единице дозирования; кроме того, дозы с замедленной или отсроченной функцией высвобождения можно комбинировать друг с другом или с дозами, обладающими
35 функцией немедленного высвобождения.

Примеры возможного строения гранул разнообразны и включают следующие.

- Гранула с сахарным ядром, покрытым активным веществом, покрытая затем полимером, и/или смесью активного вещества и полимера, или указанными слоями
40 поверх ядра в любом другом порядке, в каждом отдельном случае, с выбранными концентрациями активных компонентов в слоях.

- Гранула, содержащая ядро из активного вещества, покрытое полимером, и/или смесью активного вещества и полимера, или указанными слоями поверх ядра в любом другом порядке, в каждом отдельном случае, с выбранными концентрациями
45 активных компонентов в слоях.

- Таблетка или капсула, содержащая различные виды гранул, как описано выше, обладающих различными диаграммами времени высвобождения или различными скоростями высвобождения активного вещества.

50 Можно также использовать матричные гранулы, т.е. не имеющие ни одного слоя для получения замедленного или отсроченного высвобождения. Компоненты, используемые в указанных матрицах, обычно выбирают среди традиционных полимеров с замедленным высвобождением или с отсроченным высвобождением.

В таблетку также можно включить частицы, содержащие гуанфацин, в частности, путем включения в матрицу таблетки, которая быстро распадается на частицы после приема внутрь, согласно некоторым вариантам реализации. Чтобы включить указанные частицы в указанную таблетку, в таблетку добавляют
 5 наполнитель/связующее, которое может включить в себя частицы, но не позволяет им разрушаться в процессе приготовления таблеток. Материалы, подходящие для указанной цели, включают, но не ограничены этим, микрокристаллическую целлюлозу (например, AVICEL®), соевый полисахарид (например, EMCOSOY®),
 10 прежелатинизированные крахмалы (например, STARCH® 1500, NATIONAL® 1551) и полиэтиленгликоли (например, CARBOWAX®). Указанные материалы обычно присутствуют в диапазоне 5-75% (вес.), в предпочтительном диапазоне, как правило, 25-50% (вес.).

Также можно применять различные кишечнорастворимые материалы, например
 15 ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат поливинилацетата, и акриловые полимеры EUDRAGIT® и ACRYLEZE®. Они представляют собой устойчивые в желудочной среде кишечнорастворимые покрытия при необходимости высвобождения лекарства в кишечнике. Кишечнорастворимые
 20 материалы, которые растворимы при более высоких значениях pH, часто используют для систем специфического выделения лекарств в толстой кишке, и они вполне применимы в системах согласно настоящему изобретению. Кишечнорастворимые полимеры, применяемые в настоящем изобретении, также легко могут быть
 25 модифицированы путем смешивания с другими известными продуктами для покрытий, нечувствительными к pH. Примеры указанных продуктов для покрытий включают нейтральные сложные эфиры метакриловой кислоты с небольшой добавкой хлорида триметиламмониеэтилметакрилата, который является коммерчески доступным, например EUDRAGIT® RS и EUDRAGIT® RL; нейтральные дисперсии сложных
 30 эфиров без каких-либо функциональных групп, например EUDRAGIT® NE30D и EUDRAGIT® NE30; более предпочтительно EUDRAGIT® L100-55, и другие не зависящие от pH продукты для покрытий.

Как правило, слой защитного покрытия также можно нанести непосредственно
 35 поверх ядра, либо ядра из содержащей лекарство матрицы, либо ядра, покрытого слоем лекарства, с использованием общепринятых технологий нанесения покрытий, таких как покрытие в барабанной установке или покрытие в кипящем слое, с использованием растворов полимеров в воде или в подходящих органических
 40 растворителях или с использованием водных дисперсий полимеров. Материалы, подходящие для защитного слоя, включают производные целлюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидона/винилацетата, водные дисперсии этилцеллюлозы, поливинилацетат (например, AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT®-ы, OPADRY® и тому подобное. Типичные дозировки
 45 покрытия составляют от 1 до 6% в общем случае, предпочтительно 2-4% (вес.).

Далее на составы согласно настоящему изобретению можно, при необходимости, нанести слой внешнего покрытия. OPADRY®, OPADRY II® (Colorcon) и соответствующие цветные и бесцветные сорта от фирмы Colorcon можно использовать
 50 для защиты гранул от слипания и для придания продукту цвета. Стандартное содержание защитного или цветного покрытия составляет от 1 до 6% в общем случае, предпочтительно 2-3% (вес.). В состав внешнего покрытия можно включить множество компонентов, например, чтобы обеспечить более быстрое (немедленное)

высвобождение, таких как пластификаторы: ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилсебагинат, триацетин, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль и другие; скользящие вещества: тальк, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, стеарат кальция, диоксид титана, силикат магния, и тому подобное.

Возможные модифицирующие компоненты защитного слоя, который можно наносить поверх кишечнорастворимых или других покрытий, включают слой, препятствующий проникновению воды (полупроницаемый полимер), который можно наносить последовательно после кишечнорастворимого или другого покрытия для снижения скорости проникновения воды через слой кишечнорастворимого покрытия и, таким образом, для увеличения времени задержки высвобождения лекарства. Покрытия с замедленным высвобождением, традиционно известные в данной области, можно применять для указанной цели при помощи общепринятых технологий нанесения покрытий, таких как покрытие в барабанной установке или покрытие в кипящем слое, с использованием растворов полимеров в воде или в подходящих органических растворителях или с использованием водных дисперсий полимеров. Например, можно использовать следующие материалы, но не ограничиваясь этим: ацетат целлюлозы, ацетобутират целлюлозы, ацетопропионат целлюлозы, этилцеллюлозу, жирные кислоты и их сложные эфиры, воски, зеин и водные дисперсии полимеров, таких как EUDRAGIT®-ы, например RS, RL 30D, NE 30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, латекс ацетата целлюлозы, и т.д. Также можно использовать сочетания вышеупомянутых полимеров с гидрофильными полимерами, такими как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (KLUCEL®, Hercules Corp.), гидроксипропилметилцеллюлоза (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.) и поливинилпирролидон.

Подробности использования вышеупомянутых структурных компонентов и других веществ для достижения выбранного профиля высвобождения, как описано выше, являются полностью традиционными и могут быть определены специалистом в данной области при помощи по большей части нескольких стандартных параметрических экспериментов и общепринятых корректировок, например, касающихся особенностей полимеров и их смесей, относительных количеств компонентов, толщины покрытий, диаметров гранул, количества слоев и их сочетаний и т.д. Так, например, для заданного структурного компонента можно определить профили растворения *in vitro*. Полные общепринятые корректировки состава и профиля растворения можно осуществить согласно стандартной методике. Составы, обладающие выбранными профилями высвобождения *in vitro*, дают желаемые уровни концентрации в плазме. Указанные профили в плазме могут коррелировать с профилями высвобождения *in vitro*, принимая во внимание такие факторы, как, например, растворение *in vivo* и абсорбционные характеристики, периоды полураспада активных веществ и т.д., указанные зависимости хорошо изучены в данной области.

Подходящие материалы, которые можно использовать для получения составов, имеющих указанные профили высвобождения, хорошо известны и включают, но не ограничены этим, поливинилацетат, ацетат целлюлозы, трехмерные структуры ацетата целлюлозы, ацетобутират целлюлозы, ацетопропионат целлюлозы, этилцеллюлозу, жирные кислоты и их сложные эфиры, алкиловые спирты, воски, зеин (проламин из кукурузы) и водные дисперсии полимеров, такие как коммерчески доступные продукты Eudragit®, Aquacoat®, Surelease®, Kollicoat®, и т.д.

На таблетки (и другие возможные твердые дозированные формы фармацевтических

составов согласно настоящему изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли, пеллеты и гранулы) можно при желании нанести маркировку. В общем, фармацевтические составы содержат 0,1-40% по весу любого отдельного компонента, более обычно 0,5-35% по весу, в зависимости от применяемой технологии

приготовления состава.

Определение терминов

$C_{\max}$ - максимальная отмеченная концентрация в плазме.

$T_{\max}$ - время наблюдения $C_{\max}$.

ППК_{0-last} - площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, от нулевого момента времени до времени взятия последнего образца, в котором концентрация близка или выше предела количественного определения, вычисляемая при помощи линейного правила трапеций.

ППК_∞ - площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, от нулевого момента времени до бесконечности, вычисляемая по формуле $PPK_{0-t} + (C_{last}/\lambda_z)$, где C_{last} представляет собой последнюю отмеченную концентрацию, поддающуюся количественному определению, а λ_z представляет собой наблюдаемую конечную константу скорости.

$t_{1/2}$ - наблюдаемое время полураспада, вычисляемое по формуле $\ln 2/\lambda_z$.

АФИ - активный фармацевтический ингредиент

Натощак - голодание в течение ночи, например, обычно 10-12 часов.

Краткое описание чертежей

Чертеж показывает диапазон прочности составов с различными полимерами Eudragit при различном давлении.

Содержание всех ссылок, выданных патентов и опубликованных заявок на патенты, указанных в настоящей заявке, включено в настоящее описание посредством ссылки. Следует понимать, что использование любого из соединений, описанных здесь или в заявках, определенных в разделе «Родственные заявки», находится в рамках объема настоящего изобретения и рассматривается как подпадающее в его объем и определено включено в него по меньшей мере для указанных целей и, помимо этого, однозначно включено для всех других целей.

Специалисты могут распознать или будут в состоянии установить, используя только стандартные эксперименты и содержание настоящего описания, многочисленные эквиваленты конкретных способов, вариантов реализации, пунктов формулы изобретения и описанных здесь примеров. Указанные эквиваленты рассматривают как подпадающие в объем настоящего изобретения и защищаемые прилагаемой формулой изобретения.

Следует понимать, что какие бы значения и диапазоны ни были представлены здесь, например, для совокупности возрастов пациентов, дозировок и уровней в крови, все значения и диапазоны, включенные в указанные значения и диапазоны, следует рассматривать как включенные в объем настоящего изобретения. Кроме того, все значения, попадающие в указанные диапазоны, как и верхние и нижние пределы диапазонов значений, также предполагаются в настоящей заявке.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует толковать как дополнительное ограничение предмета изобретения.

Без дальнейшего уточнения, считают, что специалист в данной области может,

используя вышеизложенное описание, применить настоящее изобретение в наиболее полном объеме. Описанные предпочтительные конкретные варианты реализации, таким образом, следует понимать как исключительно иллюстративные и ни в коей мере не ограничивающие остальную часть описания изобретения.

В вышеописанной части и в примерах все температуры представлены нескорректированными, в градусах Цельсия, и все части и процентные содержания представлены по весу, если не определено иначе. Диапазон размеров частиц гуанфацина гидрохлорида (в качестве АФИ), использованных в вышеупомянутых примерах, таблицах и чертеже, составляет dv_{50} от 5 микрон до 25 микрон и dv_{90} от 10 микрон до 50 микрон. Термин " dv " относится к эквивалентному объемному диаметру (диаметру сферы, имеющей тот же объем, что и частица), а 50 означает 50 процентов частиц, и 90 означает 90 процентов частиц.

Пример 1

Основными единицами оборудования для производства таблеток являлись V-образный смеситель объемом 15 л, снабженный активатором, и 16-позиционный роторный пресс для таблеток. Все вещества пропускали через сито с размером отверстий 40 меш и загружали в V-образный смеситель объемом 15 л, причем гуанфацин помещали в середину. Смесь перемешивали в течение 10 мин, с включением активатора с 5-й по 8-ю минуты. Смесь загружали в полиэтиленовый мешок и переносили в загрузочную воронку таблеточной машины Стокса. Смесь прессовали, чтобы получить соответствующую прочность при желаемом весе таблетки. Прочность таблетки исследовали при помощи тестера прочности таблеток фирмы Schleuniger.

Составы, содержащие либо Eudragit L100-55, либо Eudragit RSPO, исследуют на прочность при различном давлении (см. чертеж).

Ингредиенты	Состав 1 (вес.%)	Состав 2 (вес.%)
Гуанфацин HCl	0,76	0,76
Methocel K4M*	13,34	13,34
Eudragit L100-55*	33,33	N/A
Eudragit RSPO	N/A	33,33
Фумаровая кислота	5,00	5,00
Compritol 888 ATO*	13,33	13,33
Ludipress*	16,91	16,91
Prosolv HD90*	17,33	17,33
* Methocel K4M - гидроксипропилметилцеллюлоза, Dow Chemical; Eudragit L100-55 - поли(метакриловая кислота, этилакрилат), сополимер метакриловой кислоты, Rohm America, Inc.; Eudragit RSPO - сополимер аммония метакрилата, Rohm America, Inc.; Compritol 888 ATO - глицерилдибегенат, Gattefosse; Ludipress - лактоза/повидон/кросповидон, BASF; Prosolv HD90 - окремненная микрокристаллическая целлюлоза, Penwest.		

Состав	Средняя прочность (кН)
1 (Eudragit L100-55)	27,57
2 (Eudragit RSPO)	17,35

Общий способ приготовления таблеток с гуанфацином, использованный здесь, аналогичен способу, описанному в US 6,811,794 и US 6,287,599.

Пример 2

Цели: целью данного исследования является оценка фармакокинетики гуанфацина с контролируемым высвобождением после приема однократной дозы в 2 мг или множественных доз в 2 мг и 4 мг согласно Таблице 2.

Способы: Открытое исследование с увеличением дозы проводили на детях

(возраст 6-12 лет) и подростках (возраст 13-17 лет) мужского и женского пола, страдающих СДВГ. Пациенты имели вес 25 кг (55 ф) или более, но избыточный вес не принимали во внимание с точки зрения исследователя. Их показатели электрокардиограммы (ЭКГ) находились в пределах нормы, а их измеренное кровяное давление находилось в пределах 95-го перцентиля для их возраста, роста и пола. Пациентов исключали из исследования, если они имели сопутствующий психиатрический диагноз, заболевание сердца в анамнезе или в семейном анамнезе, которые, по мнению исследователя, позволяли отнести пациента в группу риска, или вводили средство, воздействующее на CYP3A4 или P450. Родители или опекун пациента подписывали информированное согласие.

Пациенты получали однократную дозу в 2 мг в 1-й день, а затем повторные дозы в 2 мг ежедн. (один раз в день) в дни с 9 по 15, повторные дозы в 3 мг ежедн. в дни с 16 по 23 и повторные дозы в 4 мг ежедн. в дни с 24 по 29. Затем дозы понижали до 3 мг в дни с 30 по 32 и до 2 мг в дни с 33 по 35. Оценку фармакокинетики проводили после введения однократной дозы в 2 мг и после 6 дней повторения доз в 2 мг и 4 мг.

Результаты: все 28 зарегистрированных пациентов прошли исследование. Демографические данные представлены в следующей таблице.

Демографическая информация			
	Дети (n=14)	Подростки (n=14)	Всего (N=28)
Возраст, средний (с.к.о.), лет	9,3±1,82	14,2±1,05	11,8±2,90
Пол			
Мужской, %	50	85,7	67,9
Женский, %	50	14,3	32,1
Раса			
Белый, %	64,3	85,7	75
Афроамериканец, %	28,6	7,1	17,9
Другое, %	7,1	7,1	7,1
Вес, средний (с.к.о.)	76,6±23,78	125,9±20,87	101,2±33,34
Рост, средний (с.к.о.)	54,3±4,59	65,1±3,93	59,7±6,91
Индекс массы тела, средний (с.к.о.), кг/м ²	17,8±2,60	20,8 (2,33)	19,3±2,85

Фармакокинетические данные обобщены в следующих таблицах.

Сводка фармакокинетических параметров для гуанфацина на 1-й день после перорального введения 2 мг пациентам - детям (6-12 лет) и подросткам (13-17 лет) с СДВГ

Параметр*	Дети (6-12 лет) (N=14)	Подростки (13-17 лет) (N=14)
C _{max} (нг/мл)	2,55±1,03	1,69±0,43
T _{max} (ч)	4,98	4,96
ППК ₀₋₁ (ч·нг/мл)	56,9±22,0	42,7±12,9
ППК _{0-∞} (ч·нг/мл)	65,2±23,9	47,3±13,7
λ _z (ч ⁻¹)	0,0496±0,0093	0,0428±0,0153
T _{1/2} (ч)	14,4±2,39	17,9±5,77
CL/F (мл/мин)	612±252	815±214
V _z /F (л)	766±380	1,239±432

Сводка фармакокинетических параметров для гуанфацина на 14-й день после перорального введения 2 мг один раз ежедневно пациентам - детям (6-12 лет) и подросткам (13-17 лет) с СДВГ

Параметр*	Дети (6-12 лет) (N=14)	Подростки (13-17 лет) (N=14)
-----------	------------------------	------------------------------

$C_{\max}$ <(нг/мл)	4,39±1,66	2,86±0,77
$T_{\max}$ (ч)	4,98	4,53
ППК ₀₋₂₄ (ч·нг/мл)	70,0±28,3	48,2±16,1
CL/F (мл/мин)	552±215	826±486

5

Сводка фармакокинетических параметров для гуанфацина на 28-й день после перорального введения 4 мг один раз ежедневно пациентам - детям (6-12 лет) и подросткам (13-17 лет) с СДВГ

10

Параметр*	Дети (6-12 лет) (N=14)	Подростки (13-17 лет) (N=14)
$C_{\max}$ <(нг/мл)	10,1±7,09	7,01±1,53
$T_{\max}$ (ч)	5,02	4,97
ППК ₀₋₂₄ (ч·нг/мл)	162±116	117±28,4
CL/F (мл/мин)	522±212	607±166

15

Прекращения лечения, вызванного нежелательными явлениями (НЯ), не отмечено. Не наблюдалось никаких клинически значимых аномалий в ЭКГ, гематологических параметрах или химических анализах сыворотки. Большинство НЯ были тяжестью от легких до умеренных. Единственным НЯ, наблюдавшимся у $\geq 10\%$ пациентов и, как полагают, возможно или вероятно, вызванным лечением, была сонливость (93%); только 6 пациентов (21%) оценили имевшуюся у них сонливость как тяжелую.

20

Выводы: фармакокинетика гуанфацина является линейной после перорального введения однократной дозы в 2 мг и множественных доз в 2 мг и 4 мг, как у пациентов-детей (6-12 лет), так и у пациентов-подростков (13-17 лет), страдающих СДВГ.

25

Концентрации в плазме и связанные с концентрацией фармакокинетические параметры у детей (6-12 лет) выше, чем таковые у подростков (13-17 лет), и, независимо от возрастной группы, выше у пациентов женского пола, чем у пациентов мужского пола. Это, наиболее вероятно, обусловлено более высокой массой тела у подростков по сравнению с детьми и у пациентов мужского пола по сравнению с

30

пациентами женского пола, независимо от возрастной группы. НЯ в общем случае имеют тяжесть от легкой до умеренной и не приводят к прекращению лечения. Гуанфацин с контролируемым высвобождением, по-видимому, является безопасным

35

выбором для лечения СДВГ у детей и подростков.

Пример 3

Цели: настоящее исследование разработано для оценки биоэквивалентности таблеток гуанфацина в 2 мг и 4 мг согласно Таблице 2 и для исследования пропорциональности доз для доз в 1 мг, 2 мг и 4 мг.

40

Способы: схема настоящего исследования представляет собой исследование I фазы, рандомизированное, открытое, перекрестное, с однократными дозами, с пятью периодами, с четырьмя курсами лечения и отдельным вводным периодом. Для исследования было набрано сорок девять (49) здоровых взрослых добровольцев. В течение 1 периода все пациенты получали однократную дозу в 1 мг, вводимую после голодания в течение ночи. Перед началом 2 периода пациентов случайным образом распределяли в одну из четырех серийных групп, по 13 пациентов в серии. В течение 2-5 периодов лечения пациенты получали назначенное им лечение в дозе 2 мг или 4 мг. Все пациенты получали две однократных дозы в виде таблеток по 2 мг и две однократных дозы в виде таблеток по 4 мг на протяжении курса исследования. Дозы в течение 2-5 периодов также вводили после голодания в течение ночи.

45

50

Демография

Пол: мужчины: 28, женщины: 24

Раса: белые: 7; негры: 5; испанцы: 40; другое: 0

Общий средний возраст в годах: 33. Диапазон возрастов: 18-55 включительно.

Результаты: сводка фармакокинетических данных показана ниже.

Сводка ФК параметров для гуанфацина после однократного перорального введения таблеток в 1 мг, 2 мг и 4 мг

Параметр*†	1 мг (N=52)	2 мг (#1) (N=50)	2 мг (#2) (N=50)	4 мг (#1) (N=49)	4 мг (#2) (N=49)
C_{max} (нг/мл)	0,98±0,26	1,59±0,49	1,54±0,53	3,58±1,39	3,59±1,40
t_{max} (ч)	6,00	6,00	6,00	5,01	6,00
ППК ₀₋₁ (ч·нг/мл)	29,3±8,84	55,0±18,0	54,0±17,6	120±41,5	119±43,4
ППК _{0-∞} (ч·нг/мл)	32,4±8,78	58,1±18,8	57,8±19,1	125±46,0	123±44,6
λ_z (ч ⁻¹)	0,0416±0,0088	0,0439±0,0075	0,0434±0,0086	0,0434±0,0098	0,0448±0,0089
$t_{1/2}$ (ч)	17,5±3,83	16,4±3,46	16,7±4,12	17,1±5,51	16,2±4,15
CL/F (мл/мин)	560±194	647±253	638±206	599±213	638±331
V _z /F (л)	823±249	894±328	889±241	854±294	866±393

Выводы: фармакокинетика гуанфацина является достаточно линейной для доз в 1 мг, 2 мг и 4 мг, хотя средние значения C_{max} и ППК_{inf} возрастают чуть меньше чем в два раза при переходе от дозы в 1 мг к дозе в 2 мг.

Таблетки гуанфацина по 2 мг и 4 мг из двух разных наборов данных, т.е. (#1) и (#2), биоэквивалентны по их относительной силе таблеток.

Смертей или серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

Пример 4

Цели: целью настоящего исследования являлось изучение биоэквивалентности таблеток гуанфацина по 2,5 мг по сравнению с таблетками гуанфацина по 2 мг.

Способы: настоящее исследование I фазы включало рандомизированную, открытую, перекрестную схему исследования с однократными дозами, с тремя курсами лечения. Для исследования было набрано сорок восемь (48) здоровых взрослых добровольцев. Всех пациентов случайным образом распределяли в одну из 6 серий лечения, и они получали таблетку гуанфацина в 2 мг и 2,5 мг. В течение 1-3 периодов пациенты получали назначенное им лечение (однократную пероральную дозу в 2 мг или в 2,5 мг после голодания в течение ночи).

Демография

Пол: мужчины: 14, женщины: 34

Раса: белые: 10; негры: 1; испанцы: 36; другое: 1

Общий средний возраст в годах: 33

Результаты: сводка фармакокинетических данных показана ниже.

Сводка ФК параметров для гуанфацина после однократного орального введения доз в 2 мг и в 2,5 мг здоровым взрослым пациентам

Параметр	2 мг	2,5 мг (#1)	2,5 мг (#2)
C_{max} (нг/мл)	1,71±0,56	2,26±0,67	2,49±0,93
T_{max} (ч)	6	5	6
ППК _{0-last} (нг·ч/мл)	59,8±20,9	77,8±30,4	81,3±35,4
ППК _{inf} (нг·ч/мл)	64,2±22,6	84,5±34,2	85,0±37,4
λ_z (ч ⁻¹)	0,043±0,012	0,040±0,012	0,046±0,011
$T_{1/2}$ (ч)	17,7±5,8	19,0±6,6	16,7±7,4
CL/F (мл/мин)	612±303	598±299	591±283
V _z /F (л)	884±382	915±390	809±406

Среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение, за исключением T_{max} , для которого представлена медиана.

Смертей не отмечено.

Выводы: если внести поправки на разницу в дозе, таблетки гуанфацина по 2,5 мг из двух наборов данных, т.е. (#1) и (#2), в каждом случае биоэквивалентны таблеткам гуанфацина по 2 мг. Указанные таблетки, по-видимому, безопасны и в общем случае хорошо переносились здоровыми пациентами мужского и женского пола в настоящем исследовании при пероральном введении в однократных дозах по 2 мг и 2,5 мг.

Пример 5

Таблетки гуанфацина с осмотически контролируемым пролонгированным высвобождением

Основными единицами оборудования, применяемыми для производства осмотических таблеток, являлись V-образный смеситель объемом 15 л, снабженный активатором, барабанная установка для нанесения покрытий, с возможностью нанесения покрытий с применением растворителя, 16-позиционный роторный пресс для таблеток и лазерное устройство для образования отверстий, через которое высвобождается лекарство. Все вещества, включая осмоагенты (ксилит, мальтрин и маннит), пропускали через сито с размером отверстий 20 меш и загружали в V-образный смеситель объемом 15 л, причем гуанфацин помещали в середину. Смесь загружали в полиэтиленовый мешок и переносили в загрузочную воронку таблеточной машины Стокса. Смесь прессовали, чтобы получить соответствующую прочность при желаемом весе таблетки. Прочность таблетки исследовали при помощи тестера прочности таблеток фирмы Schleuniger. На таблетки наносили покрытие в барабанной установке для нанесения покрытий при скорости распыления 60-100 г/мин или выше. Раствор для покрытия готовили, растворяя около 5% ацетата целлюлозы, НФ (Национальный Формуляр) в ацетоне, после чего добавляя 25-45% пластификаторов, таких как ТЕС. Затем на одной из сторон таблеток делали лазером отверстие, чтобы обеспечить высвобождение лекарства. Указанная таблетка позволяла получить желаемый ФК профиль.

Предшествующие примеры можно повторить с равным успехом путем замещения в общем или конкретно описанных реагентов и/или технологических условий настоящего изобретения на те, которые использованы в предшествующих примерах.

На основании вышеприведенного описания специалист в данной области легко может установить основные особенности настоящего изобретения и, не отклоняясь от сущности и объема изобретения, может осуществить различные изменения и модификации изобретения, чтобы приспособить его к различным применениям и условиям.

Формула изобретения

1. Дозированная форма для перорального применения, содержащая от 0,75 до 2% по массе гуанфацина или его фармацевтически приемлемой соли и один или более агентов модифицированного или замедленного высвобождения, при этом указанная дозированная форма является эффективной для введения один раз в день и при этом указанная дозированная форма имеет:

суммарную массу вплоть до 170 мг в случае, когда указанная дозированная форма содержит дозу в 1 мг гуанфацина,

суммарную массу вплоть до 340 мг в случае, когда указанная дозированная форма содержит дозу в 2 мг гуанфацина,

суммарную массу вплоть до 225 мг в случае, когда указанная дозированная форма содержит дозу в 3 мг гуанфацина,

суммарную массу вплоть до 300 мг в случае, когда указанная дозированная форма содержит дозу в 4 мг гуанфацина.

2. Дозированная форма для перорального применения по п.1, отличающаяся тем, что указанная дозированная форма имеет форму таблетки.

3. Дозированная форма для перорального применения по п.1 или 2, отличающаяся тем, что агент замедленного высвобождения представляет собой сополимер метакриловой кислоты типа C, NF.

4. Дозированная форма с модифицированным высвобождением для перорального терапевтического введения гуанфацина один раз в сутки, содержащая дозу в 1 или 2 мг гуанфацина или эквивалентную дозу фармацевтически приемлемой соли гуанфацина,

по меньшей мере один полимерный агент модифицированного высвобождения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом гуанфацин или его фармацевтически приемлемая соль содержатся в количестве от 0,75 до 2% от массы дозированной формы,

суммарная масса дозированной формы не превышает 170 мг для дозы в 1 мг и 340 мг для дозы в 2 мг,

и указанная дозированная форма подходит для введения гуанфацина один раз в сутки.

5. Дозированная форма для перорального применения по п.4, отличающаяся тем, что указанная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу, имеющую (а) толщину вплоть до 5 мм и диаметр вплоть до 10 мм или (б) толщину вплоть до 6,5 мм, длину вплоть до 15 мм и ширину вплоть до 5 мм.

6. Дозированная форма для перорального применения по п.4, отличающаяся тем, что дозированная форма включает капсулу, содержащую матричные гранулы или гранулы, имеющие ядро, содержащее лекарственное средство.

7. Дозированная форма для перорального применения по п.4, отличающаяся тем, что полимерный агент модифицированного высвобождения является рН-зависимым.

8. Дозированная форма для перорального применения по п.4, отличающаяся тем, что количество полимерного агента модифицированного высвобождения составляет около 25-45% от суммарной массы указанной дозированной формы.

9. Дозированная форма для перорального применения по п.4, содержащая по меньшей мере два полимерных агента модифицированного высвобождения.

10. Дозированная форма для перорального применения по п.4, отличающаяся тем, что указанное введение гуанфацина один раз в сутки эффективно для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью по меньшей мере у одного из: (а) людей, страдающих от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте по меньшей мере 6-12 лет; (б) людей, страдающих от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте по меньшей мере 13-17 лет; и (в) людей, страдающих от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте по меньшей мере примерно 18 лет.

11. Дозированная форма с модифицированным высвобождением для перорального терапевтического введения гуанфацина один раз в сутки, содержащая:

3 или 4 мг гуанфацина или эквивалентную дозу фармацевтически приемлемой соли гуанфацина,

по меньшей мере один полимерный агент модифицированного высвобождения,

по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом гуанфацин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве от 0,75 до 2% от массы дозированной формы,

суммарная масса дозированной формы не превышает 225 мг для дозы в 3 мг и 300 мг для дозы в 4 мг,

и указанная дозированная форма подходит для введения гуанфацина один раз в сутки.

12. Дозированная форма для перорального применения по п.11, отличающаяся тем, что указанная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу, имеющую (а) толщину вплоть до 5 мм и диаметр вплоть до 10 мм или (б) толщину вплоть до 6,5 мм, длину вплоть до 15 мм и ширину вплоть до 5 мм.

13. Дозированная форма для перорального применения по п.11, отличающаяся тем, что дозированная форма включает капсулу, содержащую матричные гранулы или гранулы, имеющие ядро, содержащее лекарственное средство.

14. Дозированная форма для перорального применения по п.11, отличающаяся тем, что полимерный агент модифицированного высвобождения является рН-зависимым.

15. Дозированная форма для перорального применения по п.11, отличающаяся тем, что количество полимерного агента модифицированного высвобождения составляет около 25-45% от суммарной массы указанной дозированной формы.

16. Дозированная форма по п.15, отличающаяся тем, что количество полимерного агента модифицированного высвобождения, представляющего собой сополимер метакриловой кислоты типа C, NF, составляет от около 25 до около 35% от суммарной массы указанной дозированной формы.

17. Дозированная форма для перорального применения по п.11, содержащая по меньшей мере два полимерных агента модифицированного высвобождения.

18. Дозированная форма для перорального применения по п.11, отличающаяся тем, что указанное введение гуанфацина один раз в сутки эффективно для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью по меньшей мере у одного из: (а) людей, страдающих от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте по меньшей мере 6-12 лет; (б) людей, страдающих от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте по меньшей мере 13-17 лет; и (в) людей, страдающих от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте по меньшей мере примерно 18 лет.

19. Дозированная форма для перорального введения гуанфацина один раз в день, содержащая дозу в 1 мг гуанфацина или эквивалентную дозу его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один агент модифицированного высвобождения, при этом

гуанфацин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве от 0,75 до 2% от массы дозированной формы,

суммарная масса дозированной формы не превышает примерно 170 мг;

и

(а) в случае введения один раз в день натошак здоровому человеку в возрасте по меньшей мере 18 лет дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, выбранный из:

(1) $ППК_{0-last}$ около $(29,3 \pm 8,8)$ нг·ч/мл,

(2) $ППK_{\infty}$ составляет примерно $(32,4 \pm 8,8)$ нг·ч/мл,

(3) средняя C_{max} около $(0,98 \pm 0,26)$ нг/мл,

(4) медиана T_{max} составляет около 6 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,5 \pm 3,8)$ ч;

(б) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 6-12 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно
5 связанный с параметром, выбранным из:

(1) $ППК_{0-last}$ составляет примерно $(56,88 \pm 22,05)$ нг·ч/мл;

(2) $ППК_{\infty}$ составляет примерно $(65,20 \pm 23,88)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} около $(2,55 \pm 1,03)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $14,4 \pm 2,4$ ч; или

(в) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 13-17 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно
15 связанный с параметром, выбранным из:

(1) $ППК_{0-last}$ составляет примерно $(42,74 \pm 12,85)$ нг·ч/мл;

(2) $ППК_{\infty}$ составляет примерно $(47,25 \pm 13,69)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} около $(1,69 \pm 0,43)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,9 \pm 5,8)$ ч.

20. Дозированная форма по п.19, дополнительно имеющая одну из форм:

(а) овальную форму, меньшую или равную 15 мм в длину, меньшую или равную 5
25 мм в ширину или меньшую или равную 6,5 мм в толщину; или

(б) круглую форму, менее или равную 10 мм в диаметре и менее или равную 5 мм в толщину.

21. Дозированная форма по п.19, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения является полимерным и рН-зависимым.

30 22. Дозированная форма по п.19, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения выбран из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

23. Дозированная форма по п.19, отличающаяся тем, что указанная форма выбрана
35 из группы, состоящей из капсулы, таблетки и таблетки в капсульной оболочке.

24. Дозированная форма по п.19, содержащая по меньшей мере два агента модифицированного высвобождения, при этом каждый из агентов модифицированного высвобождения является полимерным и выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и полимера
40 гидроксипропилцеллюлозы.

25. Дозированная форма по п.19, имеющая по меньшей мере два параметра, выбранных из параметров (а), (б) и (в).

26. Дозированная форма для перорального введения гуанфацина один раз в день, содержащая:

45 дозу в 2 мг гуанфацина или эквивалентную дозу фармацевтически приемлемой соли гуанфацина и по меньшей мере один агент модифицированного высвобождения, при этом

50 гуанфацин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве от 0,75 до 2% от массы дозированной формы, суммарная масса дозированной формы не превышает примерно 340 мг;

и

(а) в случае введения один раз в день натошак здоровому человеку в возрасте по

меньшей мере 18 лет дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно связанный с параметром, выбранным из:

(1) $\text{ППК}_{0-\text{last}}$ составляет примерно $(29,3 \pm 8,8)$ нг·ч/мл,

(2) ППК_{∞} составляет примерно $(32,4 \pm 8,8)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(0,98 \pm 0,26)$ нг/мл,

(4) медиана T_{max} составляет около 6 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,5 \pm 3,8)$ ч;

(б) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 6-12 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, выбранный из:

(1) $\text{ППК}_{0-\text{last}}$ составляет примерно $(56,88 \pm 22,05)$ нг·ч/мл;

(2) ППК_{∞} составляет примерно $(65,20 \pm 23,88)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(2,55 \pm 1,03)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(14,4 \pm 2,4)$ ч; или

(в) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 13-17 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, выбранный из:

(1) $\text{ППК}_{0-\text{last}}$ составляет примерно $(42,74 \pm 12,85)$ нг·ч/мл;

(2) ППК_{∞} составляет примерно $(47,25 \pm 13,69)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(1,69 \pm 0,43)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,9 \pm 5,8)$ ч.

27. Дозированная форма по п.26, дополнительно имеющая одну из форм:

(а) овальную форму, меньшую или равную 15 мм в длину, меньшую или равную 5 мм в ширину или меньшую или равную 6,5 мм в толщину; или

(б) круглую форму, менее или равную 10 мм в диаметре и менее или равную 5 мм в толщину.

28. Дозированная форма по п.26, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения является полимерным и рН-зависимым.

29. Дозированная форма по п.26, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения выбран из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

30. Дозированная форма по п.26, отличающаяся тем, что указанная форма выбрана из группы, состоящей из капсулы, таблетки и таблетки в капсульной оболочке.

31. Дозированная форма по п.26, содержащая по меньшей мере два агента модифицированного высвобождения, при этом каждый из агентов модифицированного высвобождения является полимерным и выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

32. Дозированная форма по п.26, имеющая по меньшей мере два параметра, выбранных из параметров (а), (б) и (в).

33. Дозированная форма для перорального введения гуанфацина один раз в день, содержащая:

3 мг гуанфацина или эквивалентную дозу фармацевтически приемлемой соли гуанфацина и по меньшей мере один агент модифицированного высвобождения, при этом

гуанфацин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве

от 0,75 до 2% от массы дозированной формы,
суммарная масса дозированной формы не превышает примерно 225 мг;
и

(а) в случае введения один раз в день натошак здоровому человеку в возрасте по меньшей мере 18 лет дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно связанный с параметром, выбранным из:

(1) $\text{ППК}_{0-\text{last}}$ составляет примерно $(120 \pm 41,5)$ нг·ч/мл,

(2) ППК_{∞} составляет примерно $(125 \pm 46,0)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(3,58 \pm 1,39)$ нг/мл,

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,1 \pm 5,5)$ ч;

(б) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 6-12 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно связанный с параметром, выбранным из:

(1) $\text{ППК}_{0-\text{last}}$ составляет примерно $(56,88 \pm 22,05)$ нг·ч/мл;

(2) ППК_{∞} составляет примерно $(65,20 \pm 23,88)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(2,55 \pm 1,03)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(14,4 \pm 2,4)$ ч; или

(в) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 13-17 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно связанный с параметром, выбранным из:

(1) $\text{ППК}_{0-\text{last}}$ составляет примерно $(42,74 \pm 12,85)$ нг·ч/мл;

(2) ППК_{∞} составляет примерно $(47,25 \pm 13,69)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(1,69 \pm 0,43)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,9 \pm 5,8)$ ч.

34. Дозированная форма по п.33, дополнительно имеющая одну из форм:

(а) овальную форму, меньшую или равную 15 мм в длину, меньшую или равную 5 мм в ширину или меньшую или равную 6,5 мм в толщину; или

(б) круглую форму, менее или равную 10 мм в диаметре и менее или равную 5 мм в толщину.

35. Дозированная форма по п.33, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения является полимерным и рН-зависимым.

36. Дозированная форма по п.33, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения выбран из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

37. Дозированная форма по п.33, отличающаяся тем, что указанная форма выбрана из группы, состоящей из капсулы, таблетки и таблетки в капсульной оболочке.

38. Дозированная форма по п.33 содержащая по меньшей мере два агента модифицированного высвобождения, при этом каждый из агентов модифицированного высвобождения является полимерным и выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

39. Дозированная форма по п.33, имеющая по меньшей мере два параметра, выбранных из параметров (а), (б) и (в).

40. Дозированная форма для перорального введения гуанфацина один раз в день, содержащая:

4 мг гуанфацина или эквивалентную дозу фармацевтически приемлемой соли гуанфацина и по меньшей мере один агент модифицированного высвобождения, при этом

гуанфацин или его фармацевтически приемлемая соль содержатся в количестве от 0,75 до 2% от массы дозированной формы, суммарная масса дозированной формы не превышает примерно 300 мг;

и

(а) в случае введения один раз в день натошак здоровому человеку в возрасте по меньшей мере 18 лет дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, выбранный из:

(1) $ППК_{0-last}$ составляет примерно $(120 \pm 41,5)$ нг·ч/мл,

(2) $ППК_{\infty}$ составляет примерно $(125 \pm 46,0)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(3,58 \pm 1,39)$ нг/мл,

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,1 \pm 5,5)$ ч;

(б) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 6-12 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно связанный с параметром, выбранным из:

(1) $ППК_{0-last}$ составляет примерно $(56,88 \pm 22,05)$ нг·ч/мл;

(2) $ППК_{\infty}$ составляет примерно $(65,20 \pm 23,88)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(2,55 \pm 1,03)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(14,4 \pm 2,4)$ ч; или

(в) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 13-17 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно связанный с параметром, выбранным из:

(1) $ППК_{0-last}$ составляет примерно $(42,74 \pm 12,85)$ нг·ч/мл;

(2) $ППК_{\infty}$ составляет примерно $(47,25 \pm 13,69)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(1,69 \pm 0,43)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,9 \pm 5,8)$ ч.

41. Дозированная форма по п.40, дополнительно имеющая одну из форм:

(а) овальную форму, меньшую или равную 15 мм в длину, меньшую или равную 5 мм в ширину или меньшую или равную 6,5 мм в толщину; или

(б) круглую форму, менее или равную 10 мм в диаметре и менее или равную 5 мм в толщину.

42. Дозированная форма по п.40, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения является полимерным и рН-зависимым.

43. Дозированная форма по п.40, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения выбран из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

44. Дозированная форма по п.40, отличающаяся тем, что сополимер метакриловой кислоты является сополимером типа С, NF и присутствует в концентрации от примерно 25 до примерно 45% от суммарной массы указанной дозированной формы.

45. Дозированная форма по п.40, отличающаяся тем, что сополимер метакриловой кислоты является сополимером типа C, NF и присутствует в концентрации от примерно 25 до примерно 35% от суммарной массы указанной дозированной формы.

46. Дозированная форма по п.40, отличающаяся тем, что указанная форма выбрана из группы, состоящей из капсулы, таблетки и таблетки в капсульной оболочке.

47. Дозированная форма по п.40, содержащая по меньшей мере два агента модифицированного высвобождения, при этом каждый из агентов модифицированного высвобождения является полимерным и выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

48. Дозированная форма по п.40, имеющая по меньшей мере два параметра, выбранных из параметров (а), (б) и (в).

49. Дозированная форма по п.48, отличающаяся тем, что указанные два параметра представляют собой PPK_{0-last} и C_{max} .

50. Дозированная форма для перорального применения, содержащая от 0,67 до 0,77% по массе гуанфацина или его фармацевтически приемлемой соли и один или более агентов модифицированного или замедленного высвобождения, при этом указанная дозированная форма является эффективной для введения один раз в день и при этом указанная дозированная форма имеет:

суммарную массу вплоть до 150 мг в случае, когда указанная дозированная форма содержит дозу в 1 мг гуанфацина,

суммарную массу вплоть до 300 мг в случае, когда указанная дозированная форма содержит дозу в 2 мг гуанфацина.

51. Дозированная форма для перорального применения по п.50, отличающаяся тем, что указанная дозированная форма имеет форму таблетки.

52. Дозированная форма для перорального применения по п.50 или 51, отличающаяся тем, что агент замедленного высвобождения представляет собой сополимер метакриловой кислоты типа C, NF.

53. Дозированная форма для перорального применения, содержащая по меньшей мере 0,59% по массе гуанфацина или его фармацевтически приемлемой соли и один или более агентов модифицированного или замедленного высвобождения, при этом указанная дозированная форма является эффективной для введения один раз в день и при этом указанная дозированная форма имеет:

суммарную массу вплоть до 170 мг в случае, когда указанная дозированная форма содержит дозу в 1 мг гуанфацина,

суммарную массу вплоть до 340 мг в случае, когда указанная дозированная форма содержит дозу в 2 мг гуанфацина.

54. Дозированная форма для перорального применения по п.53, отличающаяся тем, что указанная дозированная форма имеет форму таблетки.

55. Дозированная форма для перорального применения по п.53 или 54, отличающаяся тем, что агент замедленного высвобождения представляет собой сополимер метакриловой кислоты типа C, NF.

56. Дозированная форма для перорального применения, содержащая от 0,75 до 2% по массе гуанфацина или его фармацевтически приемлемой соли и один или более агентов модифицированного или замедленного высвобождения, при этом указанная дозированная форма является эффективной для введения один раз в день и при этом указанная дозированная форма имеет:

суммарную массу вплоть до 225 мг в случае, когда указанная дозированная форма

содержит дозу в 3 мг гуанфацина,

суммарную массу вплоть до 300 мг в случае, когда указанная дозированная форма содержит дозу в 4 мг гуанфацина.

57. Дозированная форма для перорального применения по п.56, отличающаяся тем, что указанная дозированная форма имеет форму таблетки.

58. Дозированная форма для перорального применения по п.56 или 57, отличающаяся тем, что агент замедленного высвобождения представляет собой сополимер метакриловой кислоты типа C, NF.

59. Дозированная форма с модифицированным высвобождением для перорального введения гуанфацина один раз в день, содержащая:

дозу гуанфацина в 1 или 2 мг или эквивалентную дозу фармацевтически приемлемой соли гуанфацина,

по меньшей мере один агент модифицированного высвобождения,

по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом

гуанфацин или его фармацевтически приемлемая соль содержатся в количестве от 0,67 до 0,77% от общей массы дозированной формы,

суммарная масса дозированной формы не превышает 150 мг для дозы в 1 мг и 300 мг для дозы в 2 мг,

и указанная дозированная форма подходит для введения гуанфацина один раз в сутки.

60. Дозированная форма для перорального применения по п.59, отличающаяся тем, что указанная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу, имеющую (а) толщину вплоть до 5 мм и диаметр вплоть до 10 мм или (б) толщину вплоть до 6,5 мм, длину вплоть до 15 мм и ширину вплоть до 5 мм.

61. Дозированная форма для перорального применения по п.59, отличающаяся тем, что дозированная форма включает капсулу, содержащую матричные гранулы или гранулы, имеющие ядро, содержащее лекарственное средство.

62. Дозированная форма для перорального применения по п.59, отличающаяся тем, что полимерный агент модифицированного высвобождения является рН-зависимым.

63. Дозированная форма для перорального применения по п.59, отличающаяся тем, что количество полимерного агента модифицированного высвобождения составляет около 25-45% от суммарной массы указанной дозированной формы.

64. Дозированная форма для перорального применения по п.59, содержащая по меньшей мере два полимерных агента модифицированного высвобождения.

65. Дозированная форма для перорального применения по п.59, отличающаяся тем, что указанное введение гуанфацина один раз в сутки эффективно для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью по меньшей мере у одного из: (а) людей, страдающих от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте по меньшей мере 6-12 лет; (б) людей, страдающих от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте по меньшей мере 13-17 лет; и (в) людей, страдающих от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в возрасте по меньшей мере примерно 18 лет.

66. Дозированная форма для перорального введения гуанфацина один раз в день, содержащая:

дозу в 1 мг гуанфацина или эквивалентную дозу фармацевтически приемлемой соли гуанфацина и по меньшей мере один агент модифицированного высвобождения, при этом

гуанфацин или его фармацевтически приемлемая соль содержатся в количестве от 0,67 до 0,77% от массы дозированной формы, суммарная масса дозированной формы не превышает примерно 150 мг; и

(а) в случае введения один раз в день натошак здоровому человеку в возрасте по меньшей мере 18 лет, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, выбранный из:

(1) $\text{ППК}_{0-\text{last}}$ около $(29,3 \pm 8,8)$ нг·ч/мл,

(2) ППК_{∞} составляет примерно $(32,4 \pm 8,8)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} около $(0,98 \pm 0,26)$ нг/мл,

(4) медиана T_{max} составляет около 6 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,5 \pm 3,8)$ ч;

(б) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 6-12 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно связанный с параметром, выбранным из:

(1) $\text{ППК}_{0-\text{last}}$ составляет примерно $(56,88 \pm 22,05)$ нг·ч/мл;

(2) ППК_{∞} составляет примерно $(65,20 \pm 23,88)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(2,55 \pm 1,03)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(14,4 \pm 2,4)$ ч; или

(в) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 13-17 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно связанный с параметром, выбранным из:

(1) $\text{ППК}_{0-\text{last}}$ составляет примерно $(42,74 \pm 12,85)$ нг·ч/мл;

(2) ППК_{∞} составляет примерно $(47,25 \pm 13,69)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(1,69 \pm 0,43)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $17,9 \pm 5,8$ ч.

67. Дозированная форма по п.66, дополнительно имеющая одну из форм:

(а) овальную форму, меньшую или равную 15 мм в длину, меньшую или равную 5 мм в ширину или меньшую или равную 6,5 мм в толщину; или

(б) круглую форму, менее или равную 10 мм в диаметре и менее или равную 5 мм в толщину.

68. Дозированная форма по п.66, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения является полимерным и рН-зависимым.

69. Дозированная форма по п.66, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения выбран из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

70. Дозированная форма по п.66, отличающаяся тем, что указанная форма выбрана из группы, состоящей из капсулы, таблетки и таблетки в капсульной оболочке.

71. Дозированная форма по п.66, содержащая по меньшей мере два агента модифицированного высвобождения, при этом каждый из агентов модифицированного высвобождения является полимерным и выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

72. Дозированная форма по п.66, имеющая по меньшей мере два параметра,

выбранные из параметров (а), (б) и (в).

73. Дозированная форма для перорального введения гуанфацина один раз в день, содержащая:

дозу в 2 мг гуанфацина или эквивалентную дозу фармацевтически приемлемой соли гуанфацина и по меньшей мере один агент модифицированного высвобождения, при этом

гуанфацин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве от 0,67 до 0,77% от массы дозированной формы,

суммарная масса дозированной формы не превышает примерно 300 мг;

и

(а) в случае введения один раз в день натошак здоровому человеку в возрасте по меньшей мере 18 лет дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, линейно связанный с параметром, выбранным из:

(1) PPK_{0-last} составляет примерно $(29,3 \pm 8,8)$ нг·ч/мл,

(2) PPK_{∞} составляет примерно $(32,4 \pm 8,8)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(0,98 \pm 0,26)$ нг/мл,

(4) медиана T_{max} составляет около 6 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,5 \pm 3,8)$ ч;

(б) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 6-12 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, выбранный из:

(1) PPK_{0-last} составляет примерно $(56,88 \pm 22,05)$ нг·ч/мл;

(2) PPK_{∞} составляет примерно $(65,20 \pm 23,88)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(2,55 \pm 1,03)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(14,4 \pm 2,4)$ ч; или

(в) в случае введения один раз в день натошак человеку в возрасте по меньшей мере 13-17 лет, страдающему от синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, дозированная форма обеспечивает по меньшей мере один параметр, выбранный из:

(1) PPK_{0-last} составляет примерно $(42,74 \pm 12,85)$ нг·ч/мл;

(2) PPK_{∞} составляет примерно $(47,25 \pm 13,69)$ нг·ч/мл;

(3) средняя C_{max} составляет около $(1,69 \pm 0,43)$ нг/мл;

(4) медиана T_{max} составляет около 5 ч и

(5) $T_{1/2}$ составляет примерно $(17,9 \pm 5,8)$ ч.

74. Дозированная форма по п.73, дополнительно имеющая одну из форм:

(а) овальную форму, меньшую или равную 15 мм в длину, меньшую или равную 5 мм в ширину или меньшую или равную 6,5 мм в толщину; или

(б) круглую форму, менее или равную 10 мм в диаметре и менее или равную 5 мм в толщину.

75. Дозированная форма по п.73, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения является полимерным и рН-зависимым.

76. Дозированная форма по п.73, отличающаяся тем, что по меньшей мере один агент высвобождения выбран из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

77. Дозированная форма по п.73, отличающаяся тем, что указанная форма выбрана из группы, состоящей из капсулы, таблетки и таблетки в капсульной оболочке.

78. Дозированная форма по п.73, содержащая по меньшей мере два агента модифицированного высвобождения, при этом каждый из агентов

модифицированного высвобождения является полимерным и выбран из группы, состоящей из сополимера метакриловой кислоты и полимера гидроксипропилцеллюлозы.

5 79. Дозированная форма по п.73, имеющая по меньшей мере два параметра, выбранные из параметров (а), (б) и (в).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

