

FONDUL INVENȚIEI

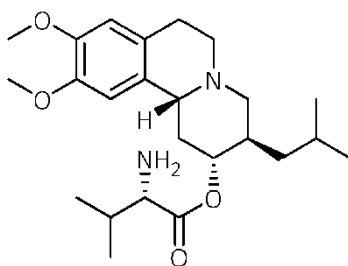
Domeniul Tehnic

Această invenție se referă la o compoziție farmaceutică nouă de L-valină, (2*R*,3*R*,11*bR*)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-9,10-dimetoxi-3-(2-metilpropil)-2*H*-benzo[*a*]chinolizin-2-il ester (denumit aici "valbenazină") și săruri acceptabile farmaceutic, precum și compoziții farmaceutice solide înrudite, produse de dozare orală și forme de dozare unitară pentru utilizare în tratamentul bolilor și tulburărilor neurologice și psihiatrice.

Descrierea stadiului tehnicii

Dereglarea sistemelor dopaminergice este parte integrantă a mai multor tulburări ale sistemului nervos central (SNC), inclusiv boli și tulburări neurologice și psihiatrice. Aceste boli și tulburări neurologice și psihiatrice includ tulburări de mișcare hiperkinetică și afecțiuni precum schizofrenia și tulburările de dispoziție. Transportorul de monoamină vezicular al proteinei transportor-2 (VMAT2) joacă un rol important în eliberarea presinaptică de dopamină și reglează absorbția monoaminei din citoplasmă către vezicula sinaptică pentru depozitare și eliberare.

În ciuda progreselor care s-au făcut în acest domeniu, rămâne nevoia de noi produse terapeutice utile pentru tratamentul bolilor și tulburărilor neurologice și psihiatrice și a altor boli sau afecțiuni conexe descrise aici. Un astfel de agent promițător este valbenazina. Forma de bază liberă a valbenazinei are următoarea structură chimică:



Mulți factori diferiți sunt luați în considerare în alegerea unui contraion pentru formarea unei săruri. Doar sarea 4-toluensulfonat a avut combinația de proprietăți care au făcut din ea o formă dezvoltabilă de valbenazină. O formulare de valbenazină: 4-toluensulfonat (1:2) (denumită aici "ditosilat de valbenazină") a fost raportată anterior în eticheta medicamentului aprobat de FDA pentru ditosilatul de valbenazină

(Ingrezza®). Este fabricat sub forma unei capsule de gelatină tare de mărimea 1 pentru o unitate de dozare de 40 mg, măsurată ca bază liberă.

Odată cu creșterea dozei, greutatea moleculară mare a doi contraioni de acid 4-toluensulfonic sub formă de sare a valbenazinei creează o provocare unică de a dezvolta o formulare cu proprietăți acceptabile de curgere a pulberii. Stadiul tehnicii nu prevede valbenazină sau ditosilatul de valbenazină într-o formă adecvată pentru dozare solidă la niveluri preferate de medicament cu încărcare mare, în special în ceea ce privește formarea capsulelor. Capsulele acceptabile terapeutic conform formulării cunoscute și procedurii care conțin mai mult de aproximativ 30% ditosilat de valbenazină nu au fost fabricate. Unitățile de dozare unică nu sunt disponibile pacienților care au nevoie de doze mari de valbenazină.

Mulți pacienți au dificultăți la înghițirea comprimatelor și capsulelor. Această problemă poate duce la o varietate de evenimente adverse și la nerespectarea pacientului a schemelor de tratament. Un sondaj al adulților privind dificultățile de înghițire a tabletelor și capsulelor sugerează că această problemă poate afecta până la 40% dintre americani. (Harris Interactive Inc. pentru Schwarz Pharma, 2003, Pill-Swallowing Problems in America: A National Survey of Adults. 1-39.) Persoanele cărora le este dificil să înghită tablete și capsule citează frecvent dimensiunea ca principalul motiv al dificultății de a înghiți. (Fields, J. et al., Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure, Curr. Acolo. Res. Clin. Exp., 2015, 77:79-82.)

De asemenea, s-a demonstrat că tabletele și capsulele mai mari afectează tranzitul produselor medicamentoase prin faringe și esofag. S-a demonstrat că tabletele și capsulele mai mari au un timp de tranzit esofagian prelungit și pot afecta direct capacitatea pacientului de a înghiți un anumit produs medicamentos. Acest lucru poate duce la dezintegrarea produsului în esofag și/sau poate provoca leziuni ale esofagului. Administrația Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente ("FDA") a indicat "acea dimensiune ar trebui considerată ca parte a unui singur profil risc/beneficiu al produsului". (FDA Guidance for Industry on Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules at 5, 1-7, June 2015.). În plus, FDA recomandă "ca cea mai mare dimensiune a unei tablete sau capsule să nu depășească 22 mm și capsulele să nu depășească dimensiunea standard 00". *Id.*

Rămâne o nevoie substanțială de tehnici și produse îmbunătățite pentru administrarea orală a valbenazinei, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, la pacienții care au nevoie de aceasta, incluzând pacienții cu boli și tulburări

neurologice și psihiatrice cum ar fi tulburări de mișcare hiperkinetică, schizofrenie și tulburări de dispoziție.

REZUMATUL INVENȚIEI

Un prim aspect conform invenției este o compoziție care cuprinde:
valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia;
celuloză microcristalină silicifiată;
izomalt;
hidroxipropil metilceluloză;
amidon de porumb parțial pregelatinizat; și
stearat de magneziu.

Al doilea aspect din invenție este o compoziție al primului aspect care este o compoziție farmaceutică solidă.

Al treilea aspect din invenție este un produs de dozare orală care cuprinde o compoziție farmaceutică solidă din al doilea aspect.

Al patrulea aspect din invenție este o formă de dozare unitară care cuprinde compoziția farmaceutică solidă a celui de-al doilea aspect.

Al cincilea aspect din invenție este o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice, în care compoziția farmaceutică este o compoziție farmaceutică a primului aspect, cuprinzând:

ditosilat de valbenazină având un % g/g de aproximativ 40%;
celuloză microcristalină silicificată având un % g/g de aproximativ 25%;
izomalt având un % g/g de aproximativ 20%;
hidroxipropil metilceluloză având un % g/g de aproximativ 5%;
amidon de porumb parțial pregelatinizat având un % g/g de aproximativ 7,5%; și
stearat de magneziu având un % g/g de aproximativ 2,5%;
în care "aproximativ" înseamnă $\pm 5\%$ din valoarea declarată.

Al șaselea aspect din invenție este o compoziție a primului aspect, sau o compoziție farmaceutică solidă din al doilea aspect, sau un produs dozat oral din al treilea aspect, sau o formă de dozare unitară a celui de-al patrulea aspect sau al cincilea aspect, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări neurologice sau psihiatrice a unui pacient care are nevoie de aceasta.

SCURTĂ DESCRIERE

Orice referire aici la metode de tratament se referă la compoziții, compoziții farmaceutice solide, produse de dozare orală și forme de dozare unitară ale prezentei invenții pentru utilizare în astfel de metode.

Prezenta invenție furnizează în general o nouă formă solidă de medicament de valbenazină sau ditosilat de valbenazină, precum și acele compoziții pentru utilizare în tratamentul bolilor și tulburărilor neurologice și psihiatrice.

Valbenazina are o utilitate deosebită în tratamentul tulburărilor de mișcare hiperkinetică, inclusiv diskinezie tardivă și alte afecțiuni descrise mai detaliat mai jos. Forma de medicament solidă a valbenazinei furnizată aici asigură o capacitate mare de încărcare, permițând astfel formulări de valbenazină într-o formă adecvată pentru dozare orală. În unele variante de realizare, forma solidă de medicament este o compoziție farmaceutică solidă. În unele variante de realizare, forma solidă de medicament este o formă de dozare unitară. În unele variante de realizare, forma solidă de medicament este o compoziție solidă.

Într-o variantă de realizare este furnizată o compoziție farmaceutică solidă din valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, celuloză microcristalină silicificată, izomalt, hidroxipropil metilceluloză, amidon de porumb parțial pregelatinizat și stearat de magneziu. Într-o variantă de realizare, sarea acceptabilă farmaceutic este ditosilatul de valbenazină.

Într-o altă variantă de realizare, este furnizată o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice având o capsulă de dimensiunea 1 sau mai mică și cel puțin 80 mg de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată ca bază liberă.

Într-o altă variantă de realizare, este furnizată o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice având o capsulă de dimensiunea 2 sau mai mică și cel puțin 20 mg de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată ca bază liberă. Într-o variantă de realizare, forma de dozare unitară are cel puțin 40 mg de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată ca bază liberă.

Într-o variantă de realizare, este furnizată o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice având o capsulă cu dimensiunea 0 sau mai mică și cel puțin 120 mg de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată ca bază liberă.

Într-o altă variantă de realizare, o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice este prevăzută cu ditosilat de valbenazină având un % g/g de cel puțin 35%.

Într-o variantă de realizare, o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice este furnizată cu ditosilat de valbenazină având un % g/g de aproximativ 40%, celuloză microcristalină silicifiată având un % g/g de aproximativ 25%, izomalt având un % g/g de aproximativ 20%, hidroxipropil metilceluloză de porumb parțial având un % g/g de 5%, amidon de porumb parțial pregelatinizat având % g/g de aproximativ 7,5%, și stearat de magneziu având un % g/g de aproximativ 2,5%.

De asemenea, aici este descrisă o metodă de administrare orală a unei forme de dozare unitară de valbenazină sau ditosilat de valbenazină unui subiect care are nevoie de acestea.

De asemenea, aici este descrisă o metodă pentru tratarea unei tulburări de mișcare hipercinetică la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrare pacientului a unei cantități eficiente terapeutic din forma solidă de medicament de valbenazină sau ditosilat de valbenazină.

De asemenea, aici este descrisă o metodă pentru tratarea unei tulburări de mișcare hipercinetică la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrare pacientului a unei cantități eficiente terapeutic din compoziția farmaceutică solidă de valbenazină sau ditosilat de valbenazină.

De asemenea, aici este descris (dar neinclusă de formularea revendicărilor) un kit prevăzut cu o multitudine de forme de dozare unitară orală dintr-o compoziție farmaceutică solidă de valbenazină sau ditosilat de valbenazină împreună cu instrucțiuni de administrare.

De asemenea, aici este descris (dar neinclus de formularea revendicărilor) un kit prevăzut cu o multitudine de forme de dozare unitară orală dintr-o compoziție solidă de valbenazină sau ditosilat de valbenazină în combinație cu instrucțiuni de administrare.

De asemenea, aici este descris (dar neinclus de formularea revendicărilor) un procedeu pentru producerea unei forme de dozare unitară de ditosilat de valbenazină.

Într-o variantă de realizare, este furnizată o compoziție din valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, celuloză microcristalină silicificată, izomalt, hidroxipropil metilceluloză, amidon de porumb parțial pregelatinizat și stearat de magneziu.

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o densitate în vrac de cel puțin aproximativ 0,5 mg/ml.

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o densitate de atingere de cel puțin aproximativ 0,6 mg/ml.

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o distribuție a dimensiunii particulelor $d(0,9)$ mai mică de 100 μm .

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o uniformitate a amestecului între aproximativ 90% și aproximativ 110% cu o abatere standard relativă a uniformității amestecului mai mică de aproximativ 2%.

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o uniformitate a amestecului între aproximativ 90% și aproximativ 110% cu o abatere standard a uniformității amestecului mai mică de aproximativ 2%.

De asemenea, aici este descris (dar neinclus de formularea revendicărilor) un procedeu pentru prepararea unei forme de dozare unitară care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în care procedeul cuprinde: încapsularea compoziției solide descrise aici, pentru a produce forma de dozare unitară care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

De asemenea, aici este descris (dar neinclus de formularea revendicărilor) un procedeu pentru prepararea unei forme de dozare unitară care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în care procedeul cuprinde: încapsularea unui amestec lubrifiat pentru a produce o compoziție solidă care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în care amestecul lubrifiat cuprinde granule de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un lubrifiant.

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări neurologice sau psihiatrice a unui pacient care are nevoie de aceasta.

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice care cuprinde:

ditosilat de valbenazină având un % g/g de aproximativ 40%;

cel puțin o umplutură insolubilă în apă având un % g/g de aproximativ 25%;

cel puțin un diluant solubil în apă având un % g/g de aproximativ 20%;

cel puțin un liant având un % g/g de aproximativ 5%;

cel puțin un agent de dezintegrare având un % g/g de aproximativ 7,5%; și

cel puțin un lubrifiant având un % g/g de aproximativ 2,5%.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 prezintă o diagramă de flux de procedeu pentru producere de capsule de valbenazină cu încărcare mare de medicament.

DESCRIERE DETALIATĂ

Din nou, orice referire aici la metode de tratament se referă la compoziții, compoziții farmaceutice solide, produse de dozare orală și forme de dozare unitară ale prezentei invenții pentru utilizare în astfel de metode.

În următoarea descriere, anumite detalii specifice sunt prezentate pentru a oferi o înțelegere detaliată a diferitelor variante de realizare. Cu toate acestea, un specialist în domeniu va înțelege că invenția poate fi pusă în practică fără aceste detalii. În alte cazuri, structuri bine cunoscute nu au fost prezentate sau descrise în detaliu pentru a evita încărcarea inutilă a descrierilor variantelor de realizare. Cu excepția cazului în care contextul cere altfel, în descrierea și revendicările care urmează, cuvântul "cuprind" și variațiile acestuia, cum ar fi "cuprins" și "cuprinzând" trebuie interpretate într-un sens deschis, incluziv, adică ca "incluzând, dar fără a se limita la". Mai mult, titlurile furnizate aici sunt doar pentru comoditate și nu interpretează scopul sau semnificația invenției revendicate.

Referirea în această specificație la "o variantă de realizare" sau "o realizare" înseamnă că o particularitate, structură sau caracteristică descrisă în legătură cu varianta de realizare este inclusă în cel puțin un exemplu de realizare. Astfel, aparițiile expresiilor "într-o variantă de realizare" sau "într-un exemplu de realizare" în diferite

locuri de-a lungul acestei specificații nu se referă neapărat la același exemplu de realizare. Mai mult, caracteristicile, structurile sau caracteristicile particulare pot fi combinate în orice mod adecvat într-una sau mai multe variante de realizare. De asemenea, așa cum este utilizat în această specificație și în revendicările anexate, formele singulare "un", "o" și "ul" includ referenți la plural, cu excepția cazului în care conținutul dictează în mod clar altfel. De asemenea, trebuie remarcat faptul că termenul "sau" este în general folosit în sensul său, incluzând "și/sau", cu excepția cazului în care conținutul dictează în mod clar altfel.

Așa cum este utilizat aici, "aproximativ" înseamnă $\pm 20\%$ din valoarea declarată și include mai specific valori de $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ și $\pm 1\%$ din valoarea declarată.

Tulburările de mișcare hiperkinetică reprezintă o categorie de tulburări neurologice care se caracterizează prin mișcări involuntare nedorite și incontrolabile sau slab controlabile. Fenomenologia acestor tulburări este destul de variabilă cuprinzând coreea, tremorul, distonia, mioclonia, ticurile, alte diskinezii, smuciturile și tremurăturile. Tulburările de mișcare hiperkinetică includ ataxie, coree, distonie, spasm hemifacial, boala Huntington, coree asociată cu boala Huntington, mioclon, sindromul picioarelor nelinistite, diskinezie tardivă, ticuri, sindrom Tourette și tremor.

Tulburările de dispoziție reprezintă o categorie de tulburări mentale în care problema de bază afectează în primul rând starea emoțională persistentă a unei persoane (dispoziția sa). Tulburările de dispoziție includ: tulburare depresivă majoră (numită și depresie majoră), tulburare bipolară, tulburare depresivă persistentă (depresie de grad scăzut de lungă durată), ciclotimia (o formă ușoară de tulburare bipolară), depresie catatonică, depresie postpartum, manie și tulburare afectivă sezonieră (TAS). Tulburările de dispoziție includ tulburări de dispoziție induse de substanțe și tulburări de dispoziție datorate unei afecțiuni medicale, *de ex.*, hipotiroidism sau boala Parkinson.

Tulburarea bipolară, cunoscută și sub denumirea de tulburare afectivă bipolară sau boală maniaco-depresivă, este o tulburare psihică caracterizată prin perioade de dispoziție crescută și perioade de depresie. Perioadele de dispoziție crescută sunt cunoscute sub denumirea de manie sau hipomanie, în funcție de severitate sau dacă este prezentă psihoza. Simptomele de manie sau de un episod maniacal includ o perioadă lungă de senzație de "înăbușit" sau o dispoziție prea fericită sau plină de ieșiri, iritabilitate extremă, vorbit foarte repede, năvală de gânduri, sărituri de la o idee la alta, a fi ușor distras, creșterea activităților, a fi prea agitat, a dormi puțin, a avea o

credință nerealistă în abilitățile cuiva, a avea un comportament impulsiv și de risc ridicat. Simptomele depresiei sau ale unui episod depresiv includ: o perioadă prea lungă de tristețe sau deznădejde, pierderea interesului pentru activități, senzație de oboseală, probleme de concentrare sau de memorie, dificultăți în a lua decizii, a fi neliniștit sau iritabil, schimbarea obiceiurilor alimentare sau de dormit și ideea de sinucidere. Pacienții cu tulburare bipolară au un risc ridicat de sinucidere și autovătămare. Cauza tulburării bipolare nu este complet înțeleasă, dar se crede că atât factorii genetici, cât și cei de mediu joacă un rol. Factorii de mediu includ stresul pe termen lung și antecedentele de abuz asupra copiilor.

Medicamentele pentru tratamentul aspectelor maniacale, psihotice sau depresive ale tulburării bipolare includ în general stabilizatori de dispoziție, antipsihotice atipice sau antidepresive, în combinație cu psihoterapie. Medicamentele pentru somn pot fi utilizate și pentru a ajuta la tulburările de somn. Pentru cazurile severe în care medicația și psihoterapia nu funcționează, se poate folosi terapia electroconvulsivă. Tulburarea bipolară este de obicei o boală pe tot parcursul vieții și se poate agrava dacă nu este tratată. Este necesar un tratament pe termen lung și continuu pentru a controla simptomele și, chiar și cu un tratament adecvat, pot apărea modificări ale dispoziției. Pacienții trebuie frecvent să încerce mai multe medicamente diferite înainte de a le găsi pe cele care ajută la controlul simptomelor. Având în vedere efectele secundare neplăcute și potențial severe asociate cu aceste medicamente, în special medicamentele antipsihotice, există nevoia de a dezvolta noi terapii pentru tratarea maniei în tulburările de dispoziție și a simptomelor aferente acestora.

Schizofrenia afectează aproximativ 1% din populația adultă și reduce speranța de viață cu o medie de 20 până la 25 de ani prin impactul tulburării asupra autoîngrijirii și sănătății fizice, precum și prin sinucidere. În prezent, mecanismele etiologice care stau la baza schizofreniei sunt puțin înțelese. Schizofrenia este diagnosticată clinic, pe baza simptomelor caracteristice de psihoză, dezorganizare și așa-numitele simptome "negative" (reprezentând o gamă redusă de exprimare emoțională, producție redusă de vorbire și o lipsă de voință/motivare); durata bolii; funcționare afectată; și excluderea altor tulburări, cum ar fi autismul și tulburarea bipolară. Pentru clinicieni, identificarea pacienților psihotici care suferă de schizofrenie necesită perspicacitate clinică și familiarizare cu manualele de diagnostic DSM-IV sau ICD-10. [vezi, de ex., Corvin, BMC Biol. 2011; 9: 77].

Tulburarea schizoafectivă este o afecțiune de sănătate mintală caracterizată în primul rând prin simptome de schizofrenie, cum ar fi halucinații sau iluzii, și simptome ale unei tulburări de dispoziție, cum ar fi mania și depresia. Diagnosticul poate fi dificil, deoarece simptomele schizofreniei și tulburările de dispoziție sunt ambele prezente și mulți oameni sunt diagnosticați incorect cu schizofrenie sau tulburări de dispoziție. Tratamentul tulburării schizoafective include medicamente, de obicei antipsihotice și antidepresive și psihoterapie.

Terapia cu medicamente antipsihotice este un pilon în tratamentul schizofreniei. Aceste medicamente antipsihotice, cunoscute și sub numele de neuroleptice, provoacă în general o reducere a simptomelor "pozitive" ale schizofreniei, și anume psihoza, tulburările de gândire și comportamentul dezorganizat. Antipsihoticele au, în general, o influență mai mică asupra cogniției și asupra simptomelor "negative" ale bolii, care includ lipsa de motivație și emoție, retragerea socială, lipsa de interes pentru activitățile de zi cu zi și capacitatea redusă de a planifica sau desfășura activități.

Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) este o tulburare de anxietate caracterizată prin gânduri (obsesii) care provoacă anxietate recurente și persistente care duc la comportamente repetitive (compulsii) care se concentrează pe atenuarea suferinței cauzate de gândurile obsesive. Pacienții pot recunoaște sau nu că obsesiile și compulsiile sunt nerezonabile, iar aceste gânduri și comportamente pot deveni consumatoare de timp și pot afecta funcția.

TOC este, în general, tratată cu psihoterapie, medicamente sau ambele. Terapia cognitiv-comportamentală (TCC), care învață o persoană diferite moduri de a gândi, de a se comporta și de a reacționa la situații care o ajută să se simtă mai puțin anxioasă sau frică fără a avea gânduri obsesive sau a acționa compulsiv (restructurare cognitivă și prevenire a răspunsului la expunere). Cu toate acestea, CBT necesită efort și practică pentru a învăța modalități sănătoase de a face față anxietății. De asemenea, pot fi prescrise medicamente pentru tratarea TOC. Cele mai frecvent prescrise medicamente sunt în anti-anxietate și antidepresivele. Medicamentele anti-anxietate încep să acționeze imediat, dar nu trebuie luate pentru perioade lungi de timp. Antidepresivele pot dura între 10 și 12 săptămâni pentru a începe să funcționeze și pot provoca reacții adverse, cum ar fi dureri de cap, greață, tulburări de somn și scăderea libidoului. De asemenea, pot fi prescrise antipsihotice atipice. Nu este neobișnuit ca pacienții cu TOC să fie nevoiți să încerce mai multe medicamente înainte de a găsi unul care să controleze simptomele TOC.

Cu toate acestea, chiar și atunci când TOC este diagnosticată și tratată corespunzător, mulți pacienți cu TOC sunt "rezistenți la tratament" sau "refractari la tratament" și nu răspund în mod adecvat la terapiile standard. Se estimează că 10% până la 40% dintre pacienții cu TOC sunt refractari la tratament (Bystritsky, *Mol. Psychiatry* 11:805-814). Rezistența la tratament se referă, în general, la lipsa unei îmbunătățiri suficiente, în ciuda multiplelor studii de tratament și adecvate. Pentru tulburările de dispoziție, poate fi definit prin eșecul de a remite sau de a răspunde clinic (reducere de 50% a simptomelor) în ciuda a ≥ 2 studii antidepressive adecvate sau de eșecul de a răspunde clinic în ciuda studiilor adecvate de medicație în mai multe clase de neurotransmițători. Pallanti și Quercioli (*Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30:400-412)) au propus clasificarea răspunsului la tratamentul tulburării obsesiv-compulsive în mai multe etape de-a lungul unui spectru, variind de la recuperarea completă (sau remisiunea) până la răspunsul total sau parțial la non-răspuns (sau complet refractar). Indiferent de definiția utilizată, pacienții cu rezistență la tratament în tulburările de anxietate experimentează restabilirea funcției minime, în ciuda mai multor expuneri adecvate la tratament. Factorii care contribuie la rezistența la tratament în TOC includ, dar nu se limitează la, severitatea bolii, comorbiditatea medicală, comorbiditatea psihiatrică, nerespectarea tratamentului, factorii culturali, factorii de stres din copilărie, factorii de stres persistenti pe termen lung, stadiul de viață și limitările clinicianului/sistemului de sănătate (Khalsa et al., *Curr. Psychiatry*, 2011, 10:45-52). Terapiile invazive, inclusiv unele care sunt ireversibile, cum ar fi terapia electroconvulsivă, stimularea nervului vagal, stimularea magnetică transcraniană repetitivă și metodele chirurgicale, sunt rezervate pacienților cu cea mai puternică rezistență la tratament. Prin urmare, sunt necesare tratamente mai eficiente pentru a trata simptomele asociate cu TOC refractară la tratament.

Sindromul Lesch-Nyhan se caracterizează prin disfuncție neurologică, tulburări cognitive și comportamentale și supraproducție de acid uric și are o prevalență de 1:380.000. Pacienții cu acest sindrom suferă de deficite cognitive, tulburări de mișcare și comportament auto-vătămător. Cea mai frecventă caracteristică de prezentare a sindromului Lesch-Nyhan este întârzierea dezvoltării în primul an de viață; hipotonia și abilitățile motorii întârziate sunt de obicei evidente până la vârsta de 3-6 luni. Copiii cu sindromul Lesch-Nyhan de obicei nu reușesc să stea, să se târască și să meargă și, în cele din urmă, sunt limitați într-un scaun cu rotile. Chiar și cu un management eficient

al simptomelor, cei mai mulți indivizi afectați supraviețuiesc abia în al doilea sau al treilea deceniu.

Sindromul Lesch-Nyhan este moștenit într-un model recesiv legat de X și este cauzat de deficiența enzimei hipoxantin-guanin fosforibosiltransferazei (HPRT) care catalizează conversia hipoxantinei în inozin monofosfat (acid inozinic, IMP) și guanină în guanină monofosfat (acid guanilic, GMP) în prezența fosforibozil pirofosfat. Pentru a trata hiperuricemia și, prin urmare, a reduce riscul de nefrolitiază, nefropatie cu urați, artrită gutoasă și tofi, supraproducția de acid uric este controlată cu alopurinol, care blochează metabolismul hipoxantinei și xantinei în acid uric catalizat de xantinoxidază.

Agitația în boala Alzheimer se referă la un grup de mai multe simptome comportamentale asociate cu boala. Agitația se dezvoltă pe măsură ce boala progresează și apare pe lângă pierderea cognitivă. Grupul de simptome include anxietate, depresie, iritabilitate și neliniște motorie (cum ar fi ritmul, rătăcirea, mișcarea constantă). Alte simptome care pot apărea includ tulburări de somn, iluzii, halucinații, comportamente compulsive, agresivitate și suferință emoțională generală. Agitația poate apărea la jumătate dintre persoanele cu boala Alzheimer. Agitația este asociată cu pacienții care au o calitate slabă a vieții, se deteriorează relațiile de familie și îngrijitorii profesioniști, ducând în cele din urmă la internarea într-o unitate de îngrijire rezidențială.

Sindromul X fragil (numit și sindromul Martin-Bell) este o afecțiune genetică care provoacă o serie de probleme de dezvoltare, inclusiv dizabilități de învățare și tulburări cognitive. De obicei, bărbații sunt mai grav afectați de această tulburare decât femeile. Sindromul X fragil este moștenit într-un model dominant X-. Sindromul X fragil apare la aproximativ 1 din 4.000 de bărbați și 1 din 8.000 de femei. Acest sindrom este cauzat de pierderea proteinei fragile X de retard mental (FMRP), în general din cauza silențierii transcripționale de la o expansiune repetată CGG în regiunea 5' netranslată a genei *FMR1* (vezi, de ex., Verkerk et al., Cell 65:905-14 (1991)).

Persoanele afectate au de obicei o întârziere a dezvoltării vorbirii și limbajului până la vârsta de 2 ani. Majoritatea bărbaților cu sindromul X fragil au dizabilități intelectuale ușoare până la moderate, în timp ce aproximativ o treime dintre femeile afectate sunt cu dizabilități intelectuale. Copiii cu sindromul X fragil pot prezenta, de asemenea, probleme de comportament, inclusiv anxietate, deficit de atenție, anxietate și comportamente hiperactive, cum ar fi agitația sau acțiunile impulsive. Copiii cu sindrom X fragil și care au deficite de atenție pot fi diagnosticați cu tulburare de deficit

de atenție (ADD), care include o capacitate afectată de a menține atenția și dificultăți de concentrare pe sarcini specifice. Aproximativ o treime dintre persoanele cu sindrom X fragil au caracteristici ale tulburărilor din spectrul autismului care afectează comunicarea și interacțiunea socială, de exemplu, anxietate și comportamente repetitive, stereotipe (*adică*, stereotipii). Convulsiile apar la aproximativ 15% dintre bărbați și aproximativ 5% dintre femeile cu acest sindrom.

Expansiunea repetă CGG la pacienții cu sindromul X fragil apare de peste 200 de ori. Când expansiunea repetată are loc într-o măsură mai mică (*adică*, între aproximativ 50-200 de ori), o permutarea a genei *FMR1* și FMRP este produs într-o anumită măsură. Permutarea genelor *FMR1* poate duce la o altă afecțiune genetică numită tremor- sindrom de ataxie asociat X fragil (FXTAS). FXTAS se caracterizează prin dificultăți de mișcare și probleme de cunoaștere. FXTAS este o tulburare cu debut tardiv, care apare de obicei după vârsta de 50 de ani; simptomele se agravează odată cu vârsta. Această afecțiune afectează, de asemenea, bărbații mai frecvent și mai sever decât femeile, cu aproximativ 1 din 3000 de bărbați afectați.

Caracteristicile FXTAS includ probleme de coordonare și echilibru (ataxie) și tremor de intenție, care este tremurul sau tremuratul unui membru atunci când persoana afectată încearcă să efectueze o mișcare voluntară, cum ar fi atingerea unui obiect. Cel mai adesea, tremurăturile de intenție se dezvoltă mai întâi, urmate câțiva ani mai târziu de ataxie. Nu toate persoanele cu FXTAS au ambele caracteristici. Mulți indivizi afectați dezvoltă alte probleme de mișcare, cum ar fi parkinsonismul, care include tremor atunci când nu se mișcă (tremor în repaus), rigiditate și mișcare neobișnuit de lentă (bradikinezie). În plus, persoanele afectate pot avea senzație redusă, amorțeală sau furnicături, durere sau slăbiciune musculară la nivelul membrelor inferioare. Unii oameni cu FXTAS au probleme cu sistemul nervos autonom, ceea ce duce la incapacitatea de a controla vezica urinară sau intestinul.

Femeile care au o pre-mutație la nivelul genelor lor *FMR1* au un risc mai mare de insuficiență ovariană primară (Insuficiență ovariană primară asociată cu X fragil) și prezintă un risc mai mare de a avea copii care au sindromul X fragil. Insuficiența ovariană primară asociată cu X fragil este o cauză a infertilității și a menopauzei precoce.

Nu există nicio intervenție eficientă uniformă pentru gestionarea aspectelor neurocomportamentale ale sindromului X fragil sau FXTAS. Prin urmare, sunt

necesare tratamente mai eficiente pentru a gestiona condițiile asociate cu aceste boli genetice.

Tulburarea spectrului autist (ASD) este o serie de tulburări complexe de neurodezvoltare, caracterizate prin deficiențe sociale; dificultăți de comunicare; și modele de comportament restricționate, repetitive și stereotipe (stereotipii). Tulburarea autistă, numită uneori autism sau TSA clasic, este cea mai gravă formă de TSA. Alte afecțiuni includ o formă mai ușoară cunoscută sub numele de sindrom Asperger, tulburare dezintegrativă a copilăriei, tulburare pervazivă de dezvoltare, care nu este specificată altfel (denumită de obicei PDD-NOS). Deși TSA variază semnificativ în caracter și severitate, apare în toate grupurile etnice și socioeconomice și afectează fiecare grup de vârstă. Pe baza datelor actuale, experții estimează că aproximativ unul dintre cei 70 de copii cu vârsta de opt ani va avea TSA. Bărbații au șanse de patru-cinci ori mai mari de a avea TSA decât femeile. Caracteristica marcantă a ASD este interacțiunea socială afectată. Mulți copii cu TSA se angajează în mișcări repetitive, cum ar fi legănarea și învârtirea, sau manifestă un comportament auto-abuziv, cum ar fi mușcătura sau lovitul în cap.

Depresia este o caracteristică comună a bolilor mintale, indiferent de natura și originea acesteia. O persoană cu antecedente de orice tulburare psihiatrică gravă are șanse aproape la fel de mari de a dezvolta depresie majoră ca cineva care a avut depresie majoră în trecut. Aproximativ 20% din populația SUA raportează cel puțin un simptom depresiv într-o anumită lună, iar 12% raportează două sau mai multe într-un an. Tulburările de dispoziție reprezintă o categorie de tulburări mentale în care problema de bază afectează în primul rând starea emoțională persistentă a unei persoane (dispoziția sa). Tulburarea bipolară este mai puțin frecventă, având o rată de 1% în populația generală, dar unii cred că diagnosticul este adesea trecut cu vederea, deoarece exaltarea maniacală este prea rar raportată ca o boală. Tulburarea bipolară este o boală care implică unul sau mai multe episoade de manie gravă și depresie. Uneori, o persoană poate prezenta doar simptome de manie. Dacă o persoană experimentează doar sentimente de tristețe, aceasta este considerată depresie. În timpul episoadelor de tulburare bipolară, starea de spirit a unei persoane poate oscila de la excesiv de "înnalt" și/sau iritabil la tristă și fără speranță, cu perioade de dispoziție normală între ele.

Tulburarea depresivă majoră este una dintre cele mai frecvente boli mintale. Depresia îi face pe oameni să-și piardă plăcerea din viața de zi cu zi, poate complica

alte afecțiuni medicale și poate fi chiar suficient de gravă pentru a duce la sinucidere. Depresia poate apărea oricui, la orice vârstă și persoanelor de orice rasă sau grup etnic. Depresia este de obicei tratată cu medicamente, psihoterapie sau o combinație a celor două. Medicamentele pentru tulburarea depresivă majoră se încadrează în mai multe clase de medicamente, inclusiv antidepresive triciclice, inhibitori de monoaminooxidază, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și antidepresive atipice. Cu toate acestea, majoritatea antidepresivelor necesită cel puțin 4-6 săptămâni pentru a începe eficacitatea, iar multe antidepresive au efecte secundare neplăcute. Mai mult, până la două treimi dintre pacienții cu depresie se confruntă cu eșecul tratamentului cu primul antidepresiv și până la o treime dintre pacienții cu depresie nu răspund la mai multe încercări de tratament. Având în vedere efectele secundare neplăcute și potențial severe asociate cu aceste medicamente, există o nevoie de a dezvolta noi terapii pentru tratarea depresiei în tulburările de dispoziție și simptomele aferente acestora.

Sindromul Rett (RTT), denumit inițial hiperamoniemie cerebroatrofică, este o tulburare neurologică postnatală genetică rară a substanței cenușii a creierului care afectează atât femeile, cât și bărbații, cu predominanța celor de sex feminin. Sindromul Rett provoacă probleme în funcția creierului care sunt responsabile pentru funcția cognitivă, senzorială, emoțională, motrică și autonomă. Cele mai frecvente probleme care apar le includ pe cele care implică învățare, vorbire, senzații senzoriale, dispoziție, mișcare, respirație, funcție cardiacă, mestecat, înghițire și digestia. Se caracterizează prin creșterea și dezvoltarea normală timpurie, urmată de o încetinire a dezvoltării, pierderea utilizării intenționate a mâinilor, mișcări distincte ale mâinilor, încetinirea creșterii creierului și a capului, probleme cu mersul, convulsii și dizabilitate intelectuală. În special, mișcările stereotipe repetitive ale mâinii, cum ar fi strângerea și/sau punerea repetă a mâinilor în gură, sunt simptome obișnuite. Apraxia - incapacitatea de a îndeplini funcțiile motorii - este poate cea mai gravă trăsătură deactivatoare a sindromului Rett, interferând cu fiecare mișcare a corpului, inclusiv privirea ochilor și vorbirea. Copiii cu sindrom Rett prezintă adesea comportamente asemănătoare autismului în stadiile incipiente (http://www.ninds.nih.gov/disorders/rett/detail_rett.htm).

Aproape toate cazurile de sindrom Rett sunt cauzate de o mutație a proteinei 2 de legare a metilului CpG sau a genei MECP2. Gena MECP2 conține instrucțiuni pentru sinteza unei proteine numită proteina de legare a metil citozinei 2 (MeCP2),

care este necesară pentru dezvoltarea creierului și acționează ca unul dintre numeroasele comutatoare biochimice care pot fie să mărească expresia genelor, fie să spună altor gene când să se oprească și să nu mai producă propriile proteine unice. Deoarece gena MECP2 nu funcționează corect la persoanele cu sindrom Rett, sunt produse cantități insuficiente sau forme anormale structural ale proteinei și pot determina exprimarea anormală a altor gene. Cu toate acestea, nu toți cei care au o mutație MECP2 au sindromul Rett. Deși sindromul Rett este o tulburare genetică, mai puțin de 1% din cazurile înregistrate sunt moștenite sau transmise de la o generație la alta. Majoritatea cazurilor sunt spontane, ceea ce înseamnă că mutația are loc aleatoriu. Se estimează că sindromul Rett afectează una din 10.000 până la 15.000 de femei născute vii și în toate grupurile rasiale și etnice din întreaga lume.

Coreea-acantocitoza (ChAc) este o tulburare neurologică care afectează mișcările în multe părți ale corpului. Coreea se referă la mișcările involuntare de smucitură făcute de persoanele cu această tulburare. Persoanele cu această afecțiune au și eritrocite anormale în formă de stea (acantocitoză). Această tulburare face parte dintr-un grup de afecțiuni numite neuroacantocitoze care implică probleme neurologice și celule roșii anormale. Clinic se caracterizează printr-un fenotip asemănător bolii Huntington cu simptome neurologice progresive, inclusiv tulburări de mișcare, manifestări psihiatrice și tulburări cognitive. Coreea poate fi, de asemenea, asociată cu boala Huntington, iar metodele și compozițiile furnizate aici pot fi folosite pentru a o trata pe aceasta.

Prevalența și incidența coreei-acantocitozei nu sunt cunoscute, dar se estimează că există în jur de 1.000 de cazuri în întreaga lume. Debutul are loc la vârstă adultă timpurie și prezentarea inițială este adesea cu simptome subtile cognitive sau psihiatrice. În cursul bolii, majoritatea pacienților dezvoltă un fenotip caracteristic, inclusiv coreea. Majoritatea pacienților dezvoltă coree generalizată și un anumit grad de parkinsonism. Deteriorarea memoriei și a funcțiilor executive este frecventă. Manifestările psihiatrice sunt frecvente și se pot prezenta ca psihoză asemănătoare schizofreniei sau tulburare obsesiv-compulsivă (TOC). Coreea-acantocitoza progresează de obicei lent pe parcursul a 15-30 de ani, dar poate apărea moartea subită, probabil cauzată de convulsii sau de afectarea sistemului autonom.

Coreea-acantocitoza este cauzată de diferite mutații ale genei VPS13A care codifică coreina. Nu au fost observate corelații evidente genotip-fenotip. Această afecțiune este moștenită într-un model autozomal recesiv, ceea ce înseamnă că

ambele copii ale genei din fiecare celulă au mutații. Părinții unei persoane cu o afecțiune autosomal recesivă poartă fiecare câte o copie a genei mutante, dar de obicei nu prezintă semne și simptome ale afecțiunii.

Așa cum este utilizat aici, „22q11.2 Deletion Syndrome (22q11.2 DS) este cunoscut și sub denumirea de sindrom Velocardiofacial ("VCFS"), sindromul DiGeorge, CATCH 22 și mai rar denumit secvență DiGeorge, Microdeleția 22q11.2, monozomia, sindromul monozomic, anodromul facial 22q11.2, sindromul Sedlačková, sindromul Shprintzen, sindromul Takao sau sindromul cardio-facial Cayler. Este o afecțiune genetică autozomal dominantă care apare din deleția genelor de pe cromozomul 22 la banda q11.2. Aproximativ 90% dintre indivizii cu VCFS au o deleție de 3 Mb, cu deleția a două gene COMT și TBX1 fiind specific asociată cu VCFS. Doar ~ 10% dintre indivizi au o deleție mai mică de 1,5 Mb, care include, de obicei, deleția TBX1 și COMT. De altfel, nu toate genele înrudite cu VCFS au fost identificate.

Așa cum este utilizat aici, "COMT" este o enzimă cheie pentru reglarea compușilor catecol, inclusiv dopamina, epinefrina și norepinefrina. Persoanele cu VCFS au aproximativ 50% mai puține ARNm COMT, expresie a proteinei COMT și activitate enzimatică în comparație cu subiecții normali. Manifestările comportamentale caracteristice ale VCFS pot fi legate de dereglarea dopaminei rezultată din haploinsuficiența COMT. Cu toate acestea, acest lucru poate fi agravat de prezența unei alele COMT cu activitate scăzută, ceea ce duce la o dereglare suplimentară la pacienții cu VCFS. COMT conține un polimorfism funcțional comun, Val158Met (rs4680), care duce la modificări ale activității enzimatice. Persoanele cu VCFS care au o singură copie a alelei Met au activitate COMT semnificativ scăzută. În comparație cu adulții VCFS care poartă alela COMT Val, cei care poartă alela Met tind să aibă un risc crescut de tulburări psihotice, alte sindroame neuropsihiatrice și au deficite cognitive mai severe.

În consecință, aici sunt descrise metode pentru tratarea unei tulburări de mișcare hipercinetică la un subiect care are nevoie de aceasta prin administrare pacientului a unei cantități eficiente terapeutic din forma solidă de medicament de valbenazină sau ditosilat de valbenazină. Într-o variantă de realizare, tulburarea de mișcare hiperkinetică este dischinezia tardivă, sindromul Tourette, boala Huntington, coreea asociată cu boala Huntington sau ticuri. În alte variante de realizare, tulburarea de mișcare hipercinetică este ataxie, coree, distonie, spasm hemifacial, mioclon, sindromul picioarelor neliniștite sau tremor.

De asemenea, aici sunt descrise metode pentru tratarea bolilor și tulburărilor neurologice și/sau psihiatrice la un subiect care are nevoie de acestea prin administrare pacientului a unei cantități eficiente terapeutic din forma solidă de medicament de valbenazină sau ditosilat de valbenazină. Într-o formă de realizare, boala sau tulburarea neurologică și/sau psihiatrică este tulburarea de mișcare hipercinetică, tulburarea de dispoziție, tulburarea bipolară, schizofrenia, tulburarea schizoafectivă, mania în tulburarea de dispoziție, depresia în tulburarea de dispoziție, tulburarea obsesiv compulsivă refractară la tratament asociată cu tulburarea lesivă, sindromul neurologic, agitație asociată cu boala Alzheimer, sindromul X fragil sau sindromul tremor-ataxie asociat cu X fragil, tulburarea spectrului autist, sindromul Rett sau coree-acantocitoza.

Așa cum este utilizat aici, "subiect" înseamnă un mamifer, inclusiv un om. Termenul "pacient" este folosit sinonim cu "subiect" în această dezvoltare.

Așa cum este utilizat aici, expresia "cantitate eficientă terapeutic" se referă la o cantitate dintr-un agent terapeutic pentru a trata, ameliora sau preveni o boală sau afecțiune sau pentru a prezenta un efect terapeutic sau preventiv detectabil. Efectul este detectat, de exemplu, prin reducerea dimensiunii tumorii. Efectul este de asemenea detectat, de exemplu, prin markeri chimici, niveluri de steroizi sau niveluri de antigen. Efectele terapeutice includ, de asemenea, reducerea simptomelor fizice, cum ar fi scăderea temperaturii corpului. Cantitatea eficientă precisă pentru un subiect va depinde de mărimea și sănătatea subiectului, natura și extinderea stării, terapia sau combinația de medicamente selectate pentru administrare și alte variabile cunoscute specialiștilor în domeniu. Cantitatea efectivă pentru o anumită situație este determinată de experimente de rutină și este la aprecierea clinicianului.

Așa cum este utilizat aici, "tratamentul" include aplicații terapeutice pentru a încetini sau opri progresia unei tulburări, aplicare profilactică pentru a preveni dezvoltarea unei tulburări și/sau inversarea unei tulburări. Inversarea unei tulburări diferă de o aplicație terapeutică care încetinește sau oprește o tulburare prin aceea că, printr-o metodă de inversare, nu numai că progresia unei tulburări este complet oprită, ci și comportamentul celular este mutat într-o anumită măsură, către o stare normală care ar fi observată în absența tulburării.

Așa cum este utilizat aici, "dimensiunea capsulei" sau "numărul mărimii capsulei" se referă la sistemul de numerotare acceptat internațional pentru

dimensiunile capsulelor utilizate în produsele medicamentoase aprobate din SUA, așa cum se arată în Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1

Dimensiunea capsulei	000	00E	00	0E	0	1	2	3	4	5
Capacitatea volumului capsulei goale (ml)										
Capacitate	1,37	1,00	0,90	0,78	0,68	0,48	0,36	0,27	0,20	0,13
Capsula goală Lungime totală închisă										
(mm)	26,1	25,3	23,4	23,5	21,6	19,4	17,6	15,7	14,3	11,1
Toleranță (mm)	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.4
Capsule goale lungimi individuale (capac)										
Capac (mm)	12,95	12,95	11,80	11,68	10,85	9,85	8,80	8,00	7,20	6,20
Toleranță	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,29
Capsula goală Lungimi individuale (corp)										
Corp (mm)	22,20	22,20	20,22	20,19	18,35	16,40	15,15	13,45	12,10	9,30
Toleranță	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,29
Diametrul extern al capsulei goale										
Capac (mm)	9,91	8,58	8,56	7,65	7,64	6,96	6,39	5,85	5,33	4,91
Corp (mm)	9,55	8,25	8,23	7,36	7,35	6,63	6,12	5,6	5,08	4,68

Așa cum este utilizat aici, "uniformitatea amestecului" se referă la omogenitatea unui solid și poate reprezenta fie o probă, fie media a mai mult de o probă.

Așa cum este utilizat aici, "uniformitatea conținutului" se referă la omogenitatea conținutului de valbenazină între formele de dozare unitară, de ex. capsule, după formulare.

Așa cum este utilizat aici, "eșantionarea stratificată" se referă la un proces de selectare deliberată a unităților din diferite locații dintr-un lot sau lot sau din diferite faze sau perioade ale unui proces pentru a obține o probă. În unele variante de realizare, eșantionarea stratificată a amestecului și a unităților de dozare vizează în mod specific

locații fie în amestecător, fie în timpul operațiunii de compresie/umplere, care au un risc mai mare de a produce rezultate necorespunzătoare de uniformitate a conținutului.

În diferite variante de realizare este furnizată o compoziție farmaceutică solidă din valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, celuloză microcristalină silicificată, izomalt, hidroxipropil metilceluloză, amidon de porumb parțial pregelatinizat și stearat de magneziu. Într-o variantă de realizare, sarea acceptabilă farmaceutic este ditosilatul de valbenazină.

În diferite variante de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă în compoziția farmaceutică solidă la un nivel variind de la aproximativ 20-160 mg măsurată ca bază liberă. Într-o variantă de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 20 mg măsurată ca bază liberă. Într-o variantă de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 40 mg măsurată ca bază liberă. Într-o variantă de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 60 mg măsurată ca bază liberă. Într-o variantă de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 80 mg măsurată ca bază liberă. Într-o variantă de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 100 mg măsurată ca bază liberă. Într-o variantă de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 120 mg măsurată ca bază liberă. Într-o variantă de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 140 mg măsurată ca bază liberă. Într-o variantă de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 160 mg măsurată ca bază liberă.

Într-o variantă de realizare, ditosilatul de valbenazină este prezent într-o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice solide la un nivel de cel puțin 30% în greutate din greutatea totală a formei de dozare unitară. Într-o variantă de realizare, ditosilatul de valbenazină este prezent la un nivel de cel puțin 35% în greutate din greutatea totală a formei de dozare unitară. Într-o variantă de realizare, ditosilatul de valbenazină este prezent la un nivel de cel puțin 38% în greutate din greutatea totală a formei de dozare unitară. Într-o variantă de realizare, ditosilatul de valbenazină este prezent la un nivel de cel puțin 40% în greutate din greutatea totală a formei de dozare

unitară. Într-o variantă de realizare, ditosilatul de valbenazină este prezent la un nivel de cel puțin 45% în greutate din greutatea totală a formei de dozare unitară.

Într-un exemplu de realizare, este furnizată o compoziție farmaceutică solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia în cazul în care compoziția farmaceutică solidă este în formă de dozare unitară adecvată pentru administrare orală. Într-o variantă de realizare, forma de dozare unitară este formulată pentru dozare o dată pe zi. Într-un altă variantă de realizare, forma de dozare unitară este formulată pentru dozare de două ori, de trei ori sau de patru ori pe zi.

Într-o variantă de realizare, este furnizată o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice solide de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, așa cum este prezentată aici, în cazul în care forma de dozare unitară este sub formă de capsule. Într-o variantă de realizare, forma de dozare unitară este un produs de dozare orală. Într-o variantă de realizare, capsula are dimensiunea 0 sau mai mică. Într-o variantă de realizare, capsula are dimensiunea 1 sau mai mică. Într-o variantă de realizare, capsula are dimensiunea 2 sau mai mică. Într-o variantă de realizare, capsula are dimensiunea 3 sau mai mică.

Într-o variantă de realizare, capsula sub formă de dozare unitară a compoziției farmaceutice solide a valbenazinei sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, așa cum este prezentată aici, are cel puțin 80% dizolvare la 30 de minute într-un aparat USP Paddle Disolution Method 2 și mediu HCl 0,1 N.

Într-o altă variantă de realizare, compoziția farmaceutică solidă de valbenazină sau ditosilat de valbenazină așa cum este prezentată aici are o densitate în vrac de cel puțin aproximativ 0,5 mg/ml. Într-o altă variantă de realizare, compoziția farmaceutică solidă de valbenazină sau ditosilat de valbenazină, așa cum este prezentată aici, are o densitate de atingere de cel puțin aproximativ 0,6 mg/ml. Într-o altă variantă de realizare, ditosilatul de valbenazină în compoziția farmaceutică solidă are o distribuție a dimensiunii particulelor $d(0,9)$ mai mică de 100 μm .

Într-un altă variantă de realizare, este furnizată o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice având o capsulă de dimensiunea 1 sau mai mică și cel puțin 80 mg de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată ca bază liberă. Într-un altă variantă de realizare, forma de dozare unitară de valbenazină 80 mg are o capsulă de dimensiunea 2 sau mai mică. Într-un altă variantă de realizare, forma de dozare unitară de 80 mg de valbenazină are o capsulă de dimensiunea 3 sau mai mică.

Într-un altă variantă de realizare, este furnizată o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice având o capsulă de dimensiunea 2 sau mai mică și cel puțin 20 mg de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată ca bază liberă. Într-un altă variantă de realizare, forma de dozare unitară de 20 mg de valbenazină are o capsulă de dimensiunea 3 sau mai mică.

Într-un altă variantă de realizare, este furnizată o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice având o capsulă de dimensiunea 2 sau mai mică și cel puțin 40 mg de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată ca bază liberă. Într-un altă variantă de realizare, forma de dozare unitară de 40 mg de valbenazină are o capsulă de dimensiunea 3 sau mai mică.

Într-o variantă de realizare, este furnizată o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice având o capsulă cu dimensiunea 0 sau mai mică și cel puțin 120 mg de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată ca bază liberă. Într-un altă variantă de realizare, forma de dozare unitară de valbenazină 120 mg are o capsulă de dimensiunea 1 sau mai mică. Într-un altă variantă de realizare, forma de dozare unitară de valbenazină 80 mg are o capsulă de dimensiunea 2 sau mai mică.

Într-o altă variantă de realizare, o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice este prevăzută cu ditosilat de valbenazină având un % g/g de cel puțin 35%. Într-o altă variantă de realizare, ditosilatul de valbenazină are un % g/g de cel puțin 38%. Într-o altă variantă de realizare, ditosilatul de valbenazină are un % g/g de cel puțin 40%. Într-un altă variantă de realizare, forma de dozare unitară mai cuprinde celuloză microcristalină silicificată, izomalt, hidroxipropil metilceluloză, amidon de porumb parțial pregelatinizat și stearat de magneziu.

Într-o variantă de realizare, o formă de dozare unitară a unei compoziții farmaceutice este furnizată cu ditosilat de valbenazină având un % g/g de aproximativ 40%, celuloză microcristalină silicificată având un % g/g de aproximativ 25%, izomalt având un % g/g de aproximativ 20%, hidroxipropil metilceluloză având un % g/g de 5%, amidon de porumb parțial pregelatinizat având un % g/g de aproximativ 7,5%, iar stearat de magneziu având un % g/g de aproximativ 2,5%.

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară care cuprinde o compoziție solidă descrisă aici.

În unele variante de realizare, forma de dozare unitară are o uniformitate medie a conținutului stratificat între aproximativ 99% și aproximativ 100%, cu o abatere standard a mediei mai mică de aproximativ 3,5%.

În unele variante de realizare, forma de dozare unitară are o uniformitate medie a conținutului stratificat între aproximativ 99% și aproximativ 100% cu o eroare standard a mediei mai mică de aproximativ 3,5%.

De asemenea, aici este descrisă o metodă de administrare orală a unei forme de dozare unitară de valbenazină sau ditosilat de valbenazină unui subiect care are nevoie de acestea. În unele variante de realizare, subiectul are o boală sau tulburare neurologică sau psihiatrică. Într-o variantă de realizare, subiectul are o tulburare de mișcare hipercinetică. Într-un altă variantă de realizare, tulburarea de mișcare hiperkinetică este dischinezia tardivă, sindromul Tourette, boala Huntington sau ticuri.

În unele realizări, tulburarea de mișcare hiperkinetică este diskinezia tardivă. În unele variante de realizare, tulburarea de mișcare hiperkinetică este sindromul Tourette. În unele realizări, tulburarea de mișcare hiperkinetică este boala Huntington. În unele variante de realizare, tulburarea de mișcare hiperkinetică este de ticuri.

În unele realizări, tulburarea de mișcare hiperkinetică este coreea asociată cu boala Huntington. În unele variante de realizare, tulburarea de mișcare hiperkinetică este ataxie, coree, distonie, boala Huntington, mioclonie, sindromul picioarelor neliniștite sau tremor.

În unele variante de realizare, s-a determinat că pacientul are sindromul de deleție 22q11.2. În unele variante de realizare, pacientul este predispus să dezvolte o tulburare psihiatrică din cauza pacientului având sindromul de deleție 22q11.2. În unele variante de realizare, s-a determinat că pacientul are haploinsuficiență COMT. În unele variante de realizare, pacientul este predispus să dezvolte o tulburare psihiatrică din cauza pacientului având haploinsuficiență COMT.

În unele variante de realizare, boala sau tulburarea neurologică sau psihiatrică este o tulburare de mișcare hipercinetică, tulburare de dispoziție, tulburare bipolară, schizofrenie, tulburare schizoafectivă, manie în tulburarea de dispoziție, depresie în tulburare de dispoziție, tulburare obsesiv compulsivă refractară la tratament asociată cu tulburarea lesivă, sindromul neurofuncțional, agitație asociată cu boala Alzheimer, sindromul X fragil sau tremor- sindrom de ataxie asociat cu X fragil, tulburarea spectrului autist, sindromul Rett sau coree-acantocitoza.

De asemenea, aici este descrisă o metodă pentru tratarea unei tulburări de mișcare hipercinetică la un pacient care are nevoie de aceasta prin administrare pacientului a unei cantități eficiente terapeutic din forma solidă de medicament de valbenazină sau ditosilat de valbenazină, așa cum este prezentat aici. Într-un altă variantă de realizare, tulburarea de mișcare hiperkinetică este dischinezia tardivă, sindromul Tourette, boala Huntington sau ticuri.

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară, așa cum este descrisă aici, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări neurologice sau psihiatrice a unui pacient care are nevoie de aceasta.

În practica metodelor dezvăluite aici, valbenazina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi administrată pacientului pentru o primă perioadă de timp urmată de o a doua perioadă de timp, în care valbenazina sau sarea acceptabilă farmaceutic este administrată la un nivel mai scăzut în prima perioadă de timp decât în a doua perioadă de timp. Prima perioadă de timp poate fi, de exemplu, de zile, săptămâni sau luni. Într-o variantă de realizare, prima perioadă de timp este de o săptămână. Când este administrată zilnic sub formă de dozare unitară orală, valbenazina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi prezentă într-o primă formă de dozare unitară la un nivel de aproximativ 40 mg măsurat ca bază liberă. După o perioadă de timp, cum ar fi o săptămână, poate fi apoi administrată o a doua formă de dozare unitară zilnică. De exemplu, valbenazina sau sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia poate fi prezentă în a doua formă de dozare unitară la un nivel de aproximativ 80 mg măsurat ca bază liberă.

De asemenea, aici este descris (dar neinclus de formularea revendicărilor) un kit cu o multitudine de forme de dozare unitară orală dintr-o compoziție farmaceutică solidă de valbenazină sau ditosilat de valbenazină în combinație cu instrucțiuni de administrare.

De asemenea, aici este descris (dar neinclus de formularea revendicărilor) un kit cu o multitudine de forme de dozare unitară orală dintr-o compoziție solidă de valbenazină sau ditosilat de valbenazină în combinație cu instrucțiuni de administrare.

De asemenea, aici este descrisă (dar neinclusă în formularea revendicărilor) o metodă Figurii 1.

De asemenea, aici este descris (dar neinclus de formularea revendicărilor) un procedeu pentru prepararea unei compoziții solide de valbenazină sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, în care procedeul cuprinde:

- a) supunerea unui amestec de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, a cel puțin o umplutură insolubilă în apă și a cel puțin un diluant solubil în apă la mărunțire;
- b) amestecarea produsului din etapa a) cu cel puțin un liant și cel puțin un dezintegrant;
- c) determinarea uniformității amestecului a produsului din etapa b); și
- d) amestecarea produsului din etapa b) cu cel puțin un lubrifiant numai dacă uniformitatea amestecului satisface un criteriu predeterminat pentru a produce o compoziție farmaceutică solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

În unele variante de realizare, procesul mai cuprinde etapele de: e) determinarea densității și/sau distribuției mărimii particulelor produsului din etapa d); și f) supunerea produsului din etapa d) la granulare uscată pentru a produce granule de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, numai dacă densitatea și/sau distribuția mărimii particulelor satisface un criteriu predeterminat.

În unele variante de realizare, procesul mai cuprinde etapele de: g) determinarea densității și/sau distribuției mărimii particulelor produsului din etapa f); și h) amestecarea granulelor din etapa f) cu cel puțin un lubrifiant numai dacă densitatea și/sau distribuția mărimii particulelor satisface un criteriu predeterminat.

În unele variante de realizare, procesul mai cuprinde etapele de: i) determinarea densității și/sau uniformității amestecului produsului din etapa h); și j) încapsularea produsului din etapa h) pentru a produce o formă de dozare unitară care cuprinde valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, numai dacă densitatea și/sau uniformitatea amestecului satisface un criteriu predeterminat.

În unele variante de realizare, procedeul mai cuprinde etapa de: determinarea dezintegrării și/sau a uniformității conținutului formei de dozare unitară.

Metodele pentru determinarea dezintegrării, uniformității conținutului, densității, distribuției dimensiunii particulelor și uniformității amestecului sunt cunoscute în domeniu, inclusiv metodele descrise în U.S. Pharmacopeia ("USP") 905 (Uniformity of Dosage Units (2016)); USP 711 (Dissolution (2011)); USP 616 (Bulk Density and Tapped Density of Powders (2015)); USP 429 (Light Diffraction Measurement of Particle Size (2016)); și USP 701 (Disintegration (2016)).

De asemenea, descris aici (dar neinclus de formularea revendicărilor) este un procedeu pentru prepararea unei forme de dozare unitară care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în care procedeul cuprinde:

încapsularea compoziției solide așa cum este descrisă aici, pentru a produce forma de dozare unitară care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

De asemenea, aici este descris (dar neinclus de formularea revendicărilor) un procedeu de preparare a unei forme de dozare unitară care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în care procedeu cuprinde: încapsularea unui amestec lubrifiat pentru a produce o compoziție solidă care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în care un amestec de valbenazină lubrifiat sau un amestec de granule de valbenazină, sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și cel puțin un lubrifiant.

În unele variante de realizare, amestecul lubrifiat este preparat printr-un procedeu care cuprinde etapele de: amestecare a cel puțin unui lubrifiant cu granule de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru a produce un amestec lubrifiat.

În unele variante de realizare, granulele de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sunt preparate printr-un procedeu care cuprinde etapele de: granulare uscată a unui amestec pentru a produce granule de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele variante de realizare, granulara uscată a amestecului cuprinde alimentarea gravitațională a amestecului prin compactorul cu role.

În unele variante de realizare, amestecul este preparat printr-un procedeu care cuprinde etapele de: amestecare a cel puțin unui lubrifiant cu un amestec intragranular pentru a produce amestecul.

În unele variante de realizare, amestecul intragranular este preparat printr-un procedeu care cuprinde amestecarea unui pre-amestec cu cel puțin un agent de dezintegrare și cel puțin un liant pentru a produce amestecul intragranular.

În unele variante de realizare, pre-amestecul este preparat printr-un procedeu care cuprinde etapele de: amestecarea valbenazinei, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, cu cel puțin o umplutură insolubilă în apă și cel puțin un diluant solubil în apă pentru a produce pre-amestec.

De asemenea, aici este descris (dar neinclus de formularea revendicărilor) un procedeu pentru prepararea unei forme de dozare unitară care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în care procedeu cuprinde:

prepararea unei dispersii de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în cel puțin o umplutură insolubilă în apă și cel puțin un diluant solubil în apă pentru a produce un pre-amestec;

amestecarea pre-amestecului cu unul sau mai mulți excipienți pentru a produce un amestec;

granularea amestecului pentru a produce un amestec granulat;

amestecarea opțională a amestecului granulat cu unul sau mai mulți excipienți pentru a produce un amestec lubrifiat; și

încapsularea amestecului lubrifiat.

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară care cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, preparată prin oricare dintre procedeele descrise aici.

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o densitate în vrac de cel puțin aproximativ 0,5 mg/ml.

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o densitate de atingere de cel puțin aproximativ 0,6 mg/ml.

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o distribuție a dimensiunii particulelor $d(0,9)$ mai mică de 100 μm .

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o uniformitate a amestecului între aproximativ 90% și aproximativ 110% cu o abatere standard relativă a uniformității amestecului mai mică de aproximativ 2%. În unele variante de realizare, compoziția solidă are o uniformitate a amestecului între aproximativ 95% și aproximativ 105% cu o abatere standard relativă a uniformității amestecului mai mică de aproximativ 2%.

De asemenea, este furnizată o compoziție solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o uniformitate a amestecului între aproximativ 90% și aproximativ 110% cu o abatere standard a uniformității amestecului mai mică de aproximativ 2%. În unele variante de realizare, compoziția solidă are o uniformitate a

amestecului între aproximativ 95% și aproximativ 105%, cu o abatere standard a uniformității amestecului mai mică de aproximativ 2%.

În unele variante de realizare, valbenazina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, este prezentă la un nivel variind de la aproximativ 20-160 mg măsurat ca bază liberă. În unele variante de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 20 mg măsurat ca bază liberă. În unele variante de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 40 mg măsurat ca bază liberă. În unele variante de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 60 mg măsurat ca bază liberă. În unele variante de realizare, valbenazina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, este prezentă la un nivel de aproximativ 80 mg măsurat ca bază liberă. În unele variante de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 120 mg măsurat ca bază liberă. În unele variante de realizare, valbenazina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă la un nivel de aproximativ 160 mg măsurat ca bază liberă.

În unele variante de realizare, compoziția solidă cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată prin baza liberă, la un nivel de cel puțin aproximativ 35% g/g. În unele variante de realizare, compoziția solidă cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată prin baza liberă, la un nivel de cel puțin aproximativ 38% g/g. În unele variante de realizare, compoziția solidă cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată prin baza liberă, la un nivel de cel puțin aproximativ 40% g/g. În unele variante de realizare, compoziția solidă cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată prin baza liberă, la un nivel de cel puțin aproximativ 45% g/g. În unele variante de realizare, compoziția solidă cuprinde valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, măsurată prin baza liberă, la un nivel de aproximativ 40% g/g.

În unele variante de realizare, sarea acceptabilă farmaceutic a valbenazinei este o sare tosilat. În unele variante de realizare, sarea acceptabilă farmaceutic a valbenazinei este ditosilatul de valbenazină.

În unele variante de realizare, compoziția solidă cuprinde granule de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic. În unele variante de realizare, granulele sunt preparate prin

granulare uscată. În unele variante de realizare, granulele sunt preparate prin compactare cu role.

În unele variante de realizare, compoziția solidă cuprinde un amestec de granule de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic cu cel puțin un lubrifiant.

În unele variante de realizare, cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic este cel puțin un lubrifiant. În unele variante de realizare, compoziția solidă cuprinde cel puțin un lubrifiant într-o cantitate între aproximativ 0,25% și aproximativ 5% g/g. În unele variante de realizare, compoziția solidă cuprinde cel puțin un lubrifiant într-o cantitate de aproximativ 2,5% g/g. În unele variante de realizare, cel puțin un lubrifiant este ales dintre stearat de magneziu, stearat de calciu, acid stearic, talc, amidon și silice pirogenă (dioxid de siliciu). În prezenta invenție, cel puțin un lubrifiant este stearat de magneziu.

În unele variante de realizare, cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic este cel puțin un dezintegrant. În unele variante de realizare, cel puțin un dezintegrant este prezent într-o cantitate între aproximativ 1% și aproximativ 10% g/g, cum ar fi între aproximativ 2% și aproximativ 9%, cum ar fi între aproximativ 3% și aproximativ 8%, cum ar fi între aproximativ 4% și aproximativ 8%, cum ar fi între aproximativ 5% și aproximativ 8%, cum ar fi între aproximativ 6% și aproximativ 8%, cum ar fi între aproximativ 7% și aproximativ 8%. În unele variante de realizare, cel puțin un agent de dezintegrare este prezent într-o cantitate de aproximativ 7,5% g/g. În unele variante de realizare, cel puțin un dezintegrant este ales dintre amidon, acid alginic, amidon glicolat de sodiu, croscarmeloză, crospovidonă, celuloză și sisteme efervescente acid-carbonat. În unele variante de realizare, cel puțin un agent de dezintegrare este amidonul. În prezenta invenție, cel puțin un agent de dezintegrare este amidonul de porumb parțial pregelatinizat.

În unele variante de realizare, cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic este cel puțin un liant. În unele variante de realizare, cel puțin liantul este prezent într-o cantitate între aproximativ 0,5% și aproximativ 5% g/g, cum ar fi între aproximativ 2 și aproximativ 5%, cum ar fi între aproximativ 3% și aproximativ 5%, cum ar fi între aproximativ 4% și aproximativ 5%. În unele variante de realizare, cel puțin liantul este prezent într-o cantitate de aproximativ 5% g/g. În unele variante de realizare, cel puțin un liant este ales dintre hipromeloză, polivinilpirolidonă, gume naturale (de ex., gumă de acacia), celuloză microcristalină, metilceluloză, etilceluloză, zaharoză, amidon și

gelatină. În prezenta invenție, cel puțin un liant este hipromeloza (cunoscută și ca hidroxipropil metilceluloză).

În unele variante de realizare, cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic este cel puțin un diluant solubil în apă. În unele variante de realizare, cel puțin un diluant solubil în apă este prezent într-o cantitate între aproximativ 20% și aproximativ 95% g/g, cum ar fi între aproximativ 20% și aproximativ 80%, cum ar fi între aproximativ 20% și aproximativ 60%, cum ar fi între aproximativ 20% și aproximativ 40%. În unele variante de realizare, cel puțin un diluant solubil în apă este prezent într-o cantitate de aproximativ 20% g/g. În unele variante de realizare, cel puțin un diluant solubil în apă este ales dintre lactoză, manitol, izomalt, zaharoză, dextroză și sorbitol în prezenta invenție, cel puțin un diluant solubil în apă este izomalt.

În unele variante de realizare, cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic este cel puțin o umplutură insolubilă în apă. În unele variante de realizare, cel puțin un material de umplutură insolubil este prezent într-o cantitate între aproximativ 20% și aproximativ 95% g/g, cum ar fi între aproximativ 20% și aproximativ 80%, cum ar fi între aproximativ 20% și aproximativ 60%, cum ar fi aproximativ 20% și aproximativ 40%. În unele variante de realizare, cel puțin un material de umplutură insolubil este prezent într-o cantitate de aproximativ 25% g/g. În unele variante de realizare, cel puțin un material de umplutură solubil în apă este ales dintre celuloză microcristalină, amidon, fosfat dicalcic dihidrat și carbonat de calciu. În unele variante de realizare, cel puțin un material de umplutură solubil în apă este celuloză microcristalină. În prezenta invenție, cel puțin un material de umplutură solubil în apă este celuloză microcristalină silicifiată.

În unele variante de realizare, compoziția solidă este o compoziție farmaceutică solidă.

De asemenea, este furnizat un produs de dozare orală care cuprinde compoziția solidă descrisă aici.

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară preparată dintr-o compoziție solidă de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o densitate în vrac de cel puțin aproximativ 0,5 mg/ml.

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară preparată dintr-o compoziție solidă de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, și

cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o densitate de alimentare de cel puțin aproximativ 0,6 mg/ml.

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară preparată dintr-o compoziție solidă de valbenazină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o distribuție a dimensiunii particulelor $d(0,9)$ mai mică de 100 μm .

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară preparată dintr-o compoziție solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o uniformitate a amestecului între aproximativ 90% și aproximativ 110% cu o abatere standard relativă a uniformității amestecului de mai puțin de aproximativ 2%.

De asemenea, este furnizată o formă de dozare unitară preparată dintr-o compoziție solidă de valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, în care compoziția solidă are o uniformitate a amestecului între aproximativ 90% și aproximativ 110% cu o abatere standard a uniformității amestecului de mai puțin de aproximativ 2%.

Într-o variantă de realizare, este furnizată o compoziție din valbenazină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, celuloză microcristalină silicificată, izomalt, hidroxipropil metilceluloză, amidon de porumb parțial pregelatinizat și stearat de magneziu. Într-un altă variantă de realizare, compoziția are proprietăți adecvate pentru fabricarea în dozare unitară, incluzând dezaglomerarea, curgerea granulelor, amestecarea, uniformitatea, compresia, caracteristicile de încapsulare, parametrii de granulare uscată și caracteristicile granulelor.

Caracteristicile fizice ale granulelor și ale unui amestec final lubrifiat includ densitățile în vrac și cu filet, fluxul și distribuția dimensiunii particulelor (PSD). Într-o variantă de realizare, compoziția are uniformitatea amestecului pentru amestecurile finale lubrificate, uniformitatea greutateii de umplere a încapsulării și profilele de dizolvare și uniformitatea conținutului. Conținutul și uniformitatea unităților de dozare sunt preparate prin dezaglomerarea adecvată și dispersia ulterioară a substanței medicamentoase în izomalt și diluanți de celuloză microcristalină silicificată. Parametrii de procesare neadecvați pot avea ca rezultat un flux redus de granule și o compresibilitate care poate afecta încapsularea.

Amestecarea se realizează într-un mediu controlat minimizând expunerea la umiditate. Amestecarea inadecvată poate afecta conținutul și uniformitatea unităților

de dozare. Amestecarea excesivă cu stearat de magneziu hidrofof poate afecta dizolvarea.

Fiecare procedeu, metodă, compoziție sau utilizare descrisă aici include opțional limitarea "în care forma de dozare orală nu este o capsulă care conține 80 mg bază liberă de valbenazină în combinație cu hipromeloză, izomalt, stearat de magneziu, amidon pregelatinizat și celuloză microcristalină silicificată".

Fiecare proces, metodă, compoziție sau utilizare descrisă aici include opțional limitarea "în care forma de dozare orală nu este o capsulă care cuprinde 40 mg bază liberă de valbenazină în combinație cu dioxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu, manitol și amidon pregelatinizat".

Fiecare proces, metodă, compoziție sau utilizare descrisă aici include opțional limitarea "în care forma de dozare orală nu este o capsulă care conține 80 mg bază liberă de valbenazină în combinație cu manitol, amidon de porumb parțial pregelatinizat, silice pirogenă și stearat de magneziu".

Fiecare proces, metodă, compoziție sau utilizare descrisă aici include opțional limitarea "în care forma de dozare orală nu este o capsulă care cuprinde 40 mg bază liberă de valbenazină în combinație cu manitol, amidon de porumb parțial pregelatinizat, silice pirogenă și stearat de magneziu".

EXAMPLE

EXEMPLUL 1

Prepararea capsulei care conține 80 mg valbenazină

Capsulele care conțin 80 mg valbenazină (măsurată ca bază liberă) pot fi preparate conform procedurii prezentate mai jos, iar componența comprimatelor exemplificative este listată în Tabelul 2. O diagramă de flux a procesului de fabricație a capsulelor de valbenazină, 80 mg, care cuprinde operațiuni unitare de forfecare redusă (turnări) este prezentată în amestecare, compactare, sortare și încapsulare cu rulouri.

Tabelul 2

Componentă	Cantitate 80 mg capsula		Funcție
	(mg/capsulă)	%(g/g)	
Ditosilat de valbenazină	145,80	40,0	Activ

Componentă	Cantitate 80 mg capsula		Funcție
	(mg/capsulă)	%(g/g)	
Celuloză microcristalină silicificată	91,25	25,0	Diluant
Izomalt	73,00	20,0	Diluant
Amidon de porumb parțial pregelatinizat	27,38	7,5	Dezintegrant
Hidroxipropil metilceluloză	18,25	5,0	Liant
Stearat de magneziu	9,12	2,5	Lubrifiant
Greutatea totală a umplerii capsulei	364,80	100,00	-
Capsulă de gelatină tare - Mărimea #1	1	-	Coajă

Ditosilatul de valbenazină, celuloza microcristalină silicificată (USP), izomaltul (USNF), amidonul de porumb parțial pregelatinizat (USNF), hidroxipropilmetilceluloza (USNF) și stearat de magneziu (USNF) au fost cântărite conform cantităților din Tabelul 2.

Tapetare:

Izomaltul a fost transferat printr-o moară de cernere echipată cu o sită cu găuri rotunde de 813 μm sau echivalent într-un recipient pentru amestecare. Componenta izomalt cernută a fost apoi amestecată.

Pre-amestecare și screening:

Următoarele componente au fost transferate în recipientul de sac printr-o moară de cernere echipată cu o sită cu găuri rotunde de $\sim 813 \mu\text{m}$ sau echivalent:

- a. Ditosilat de valbenazină
- b. Celuloză microcristalină silicificată ("SMCC")

Componentele au fost apoi amestecate.

Degrupare:

Amestecul a fost transferat în vid printr-un rezervor tampon echipat cu o sită cu orificii rotunde de $\sim 813 \mu\text{m}$ sau echivalent.

Pre-amestecare #2:

Componentele cernute au fost din nou amestecate.

Amestecare intragranulară:

Următoarele componente au fost apoi transferate în recipientul de sac printr-o moară de cernere echipată cu o sită cu găuri rotunde de $\sim 813 \mu\text{m}$ sau echivalent:

- a. Amidon de porumb parțial pregelatinizat
- b. Hidroxipropil metilceluloză

Componentele au fost apoi amestecate. Dezaglomerarea inadecvată și dispersia ulterioară a ditosilatului de valbenazină în izomalt și diluant SMCC pot afecta conținutul și uniformitatea unităților de dozare.

Amestecare de lubrifianți:

Stearatul de magneziu a fost cernut manual ($\sim 1 \text{ mm}$ sită) (cantitatea intragranulară ajustată după cum este necesar pe baza randamentului amestecului pre-lubrifiat - limită de 98%) în recipientul deschis pentru amestecare. Componentele au fost apoi amestecate. Rezultatul dorit pentru această etapă este o fluiditate îmbunătățită cu o densitate în vrac și presată crescut și o distribuție îmbunătățită a dimensiunii particulelor.

Compactare cu role:

Amestecul a fost apoi alimentat prin gravitație printr-un compactor cu role cu o sită de moară de 0,8-1,0 mm. Caracteristicile amestecului sunt factori importanți de luat în considerare pentru cât de bine se va comporta amestecul în timpul încapsulării. Parametrii de procesare neadecvați pot avea ca rezultat un debit scăzut al granulelor și o compresibilitate care afectează încapsularea. Solubilitatea ridicată a API și a excipienților nu ar trebui să afecteze dizolvarea. Toate amestecurile de compactare cu role au prezentat o îmbunătățire față de proprietățile inițiale ale amestecului intragranular, care susțin o mai bună uniformitate a greutății capsulei.

Amestecare finală a lubrifianților:

Stearatul de magneziu a fost cernut manual ($\sim 1 \text{ mm}$ sită) (cantitatea care trebuie ajustată după cum este necesar pe baza randamentului amestecului pre-lubrifiat - limită de 98%) în recipientul deschis pentru amestecare. Componentele au fost apoi amestecate. Rezultatul dorit pentru această etapă este un amestec final

lubrifiat uniform și cu curgere liberă pentru încapsulare. Amestecarea inadecvată poate afecta conținutul și uniformitatea unităților de dozare. Amestecarea excesivă cu stearat de magneziu hidrofoab poate afecta dizolvarea. Amestecarea se realizează într-un mediu controlat minimizând expunerea la umiditate.

Încapsulare:

Amestecul lubrifiat a fost transferat într-o mașină automată de încapsulare și încapsulat într-o capsulă de dimensiunea 1. Configurarea necorespunzătoare a echipamentului de încapsulare poate afecta aspectul învelișului capsulei umplute. Greutatea de umplere a capsulei poate afecta conținutul și uniformitatea dozei. Compresia dopului de umplere a capsulei poate afecta dizolvarea și uniformitatea greutateii/conținutului de umplere.

Încapsularea se realizează într-un mediu controlat minimizând expunerea la umiditate.

S-a efectuat desprăfuirea și detectarea metalelor din produsul încapsulat, iar produsul a fost verificat în greutate.

EXEMPLU DE REFERINȚĂ 2

Prepararea capsulei de valbenazină de 80 mg cu formulare din stadiul tehnicii

O strategie de formulare de doză de 80 mg a încercat să utilizeze formula cunoscută de încapsulare directă a capsulei de 40 mg. S-au făcut eforturi pentru a umple o capsulă cu dimensiunea 0 cu dublul cantității de amestec de pulbere de 40 mg pentru a se obține o capsulă cu putere de 80 mg, așa cum se arată în Tabelul 3.

Tabelul 3

Componentă	Cantitate 80 mg capsula		Funcție
	(mg/capsula)	% (g/g)	
Ditosilat de valbenazină	146,0	28,21	Activ
Manitol	320,0	61,82	Diluant
Amidon de porumb parțial pregelatinizat	40,0	7,73	Dezintegrant
Siliciu fume	6,4	1,24	Glisant
Stearat de magneziu	2,4	1,00	Lubrifiant
Greutatea totală a umplerii capsulei	517,6	100,00	-

Componentă	Cantitate 80 mg capsula		Funcție
	(mg/capsula)	% (g/g)	
Capsulă de gelatină tare - Mărimea #0	1	-	Coajă

Ditosilat de valbenazină, manitol (USP), amidon de porumb parțial pregelatinizat (USNF), silice pirogenă (USNF) și stearat de magneziu (USNF) au fost cântărite conform cantităților din Tabelul 3. O porțiune de manitol (1/4) a fost transferată printr-o moară de cernere echipată cu o sită de ~0,8 mm sau echivalent cu sită rotundă. Componenta de manitol sortată a fost apoi amestecată.

Pre-amestecare și screening:

Următoarele componente au fost transferate în container printr-o moară de cernere echipată cu o sită cu orificii rotunde de ~0,8 mm sau echivalent:

- a. Ditosilat de valbenazină
- b. Siliciu fumos
- c. Amidon de porumb parțial pregelatinizat
- d. Manitol rămas (3/4) - (ajustarea greutateii manitolului pentru a compensa testul DS se efectuează pe această fracție)

Componentele au fost amestecate și apoi transferate în pungi de polietilenă (PE). Preamestecul a fost transferat printr-o moară de cernere echipată cu o sită cu orificii rotunde de ~0,8 mm sau echivalent într-un recipient pentru amestecare.

Amestecare finală a lubrifianților:

Stearatul de magneziu (cantitatea care trebuie ajustată după cum este necesar pe baza randamentului amestecului pre-lubrifiat - limită de 98%) a fost cernut manual (~1 mm sită) în recipientul deschis pentru amestecare. Componentele au fost apoi amestecate.

Încapsulare:

Eforturile de a umple o capsulă cu dimensiunea 0 nu au avut succes. Nu a fost posibil să se comprime suficientă pulbere în compactare care să se potrivească într-un înveliș de capsulă de dimensiunea 0.