

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035515**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.06.29**

**(21)** Номер заявки  
**201891727**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2017.02.03**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/454** (2006.01)  
**A61P 1/08** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)

---

**(54) КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДЕЙТЕРИРОВАННОГО ДОМПЕРИДОНА И СПОСОБЫ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ**

---

**(31)** 62/291,198

**(32)** 2016.02.04

**(33)** US

**(43)** 2018.12.28

**(86)** PCT/US2017/016334

**(87)** WO 2017/136617 2017.08.10

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**СИНДОМ ФАРМА, ИНК. (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Пирс Кэтрин, Айзаксон Джон, Патель  
Пиюш (US)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** US-A1-20100255096

Synfine Research, 'New Product Information', 26 November 2009 (26.11.2009), ([http://synfine.com/pdfs/New\\_Product\\_Bulletin\\_November\\_26\\_2009.pdf](http://synfine.com/pdfs/New_Product_Bulletin_November_26_2009.pdf)); p. 1

Gaba et al. 'Nanostructured lipid (NLCs) carriers as a bioavailability enhancement tool for oral administration', Drug Delivery, 27 March 2014 (27.03.2014), Vol. 22, page 691-700; p. 691, p. 695

Manivannan 'Oral disintegrating tablets: A future compaction', Drug Invention Today, 01 November 2009 (01.11.2009), Vol. 1, page 61-65; Abstract, p. 61, p. 63, p. 64

US-A-5652246

US-A-4066772

Mulatero 'Domperidone', 16 June 2014 (16.06.2014) (<http://flipper.diff.org/appathwaysaccount/items/6886>); p. 2, p. 7

The Economist 'Drugs that live long will prosper', 05 September 2015 (05.09.2015) (<http://www.economist.com/news/science-and-technology/21663193-simple-change-some-pharmaceuticals-might-boost-their-efficacy-and-make-few>); p. 2

US-A-5814339

---

**(57)** Изобретение относится к композициям домперидона, способам и дозирующим составам, обеспечивающим предпочтительные характеристики безопасности и другие полезные эффекты дейтерированного домперидона, а также к получению дейтерированных аналогов домперидона.

---

**B1**

**035515**

**035515 B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании параллельной заявки на патент США № 62/291198, поданной 4 февраля 2016 г., содержание которой в полном объеме включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

Гастропарез (ГП) - это состояние, при котором моторика желудка нарушена или не осуществляется должным образом, что препятствует опорожнению желудка и затрудняет пищеварение.

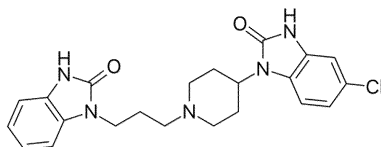
ГП может быть вызван повреждением блуждающего нерва, который регулирует пищеварительные процессы. Повреждение блуждающего нерва может быть вызвано такими заболеваниями, как диабет типа I или типа II, или может произойти при хирургическом вмешательстве на желудке или тонкой кишке и может ограничить способность нервной системы посылать сигналы мускулатуре желудка. К возникновению ГП также могут привести вирусные инфекции, некоторые лекарственные средства, некоторые виды лечения рака, склеродермия, расстройства нервной системы, такие как болезнь Паркинсона или рассеянный склероз, или гипотиреоз.

Диагностику ГП обычно осуществляют при помощи эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, компьютерной томографии (КТ), энтерографии, магнитно-резонансной энтерографии, рентгена верхних отделов желудочно-кишечного тракта, исследования опорожнения желудка и/или дыхательного теста. Симптомы ГП включают тошноту, рвоту, изменения уровня глюкозы в крови, боли в животе, вздутие живота, чувство сытости после всего нескольких кусочков пищи, отсутствие аппетита, потерю веса и недоедание. Невылеченный ГП может привести к серьезному обезвоживанию, недостаточности питания, затвердеванию непереваренной пищи в желудке (безоар) и хаотическим колебаниям уровня глюкозы в крови, что может вызвать обострение диабета.

Лечение ГП включает в себя выявление и лечение патологии, которая лежит в его основе. ГП, возникший как следствие диабета, можно лечить с помощью изменения диеты. ГП можно лечить при помощи лекарственных средств для стимуляции желудочной мускулатуры, например, метоклопрамидом, эритромицином и цизапридом. Метоклопрамид вызывает серьезные побочные эффекты, такие как развитие нарушений движения или неблагоприятные взаимодействия с другими лекарственными средствами; эритромицин может терять эффективность при повышении толерантности пациентов, а цизаприд имеет ограниченную доступность. Лекарственные средства для контроля тошноты и рвоты включают прохлорперазин, тиетилперазин, дифенгидрамин и ондансетрон.

Симптомы ГП можно лечить хирургическим путем, например, при еюнотомическом размещении трубки в тонкой кишке или при размещении в желудке выводящей трубки. В тяжелых случаях трубку для доставки питания можно вводить перорально или интраназально для непосредственного размещения в тонком кишечнике или вводить парентерально.

Домперидон представляет собой 5-хлор-1-(1-[3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пропил]пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он, имеющий следующую химическую структуру:



При использовании в настоящем документе, если явным образом не указано иное, любое упоминание домперидона включает фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты, сольваты, пролекарственные формы и их производные, которые в широком смысле определяются как соединения домперидона, которые являются модифицированными или частично замещенными, примеры включают, но не ограничиваются ими, добавление одного атома, добавление реакционной группы, добавление функциональной группы, образование димера или мультимера, конъюгирование с другой молекулой, такой как антитело, и т.д.

Домперидон является эффективным антагонистом дофамина, который не обладает способностью легко пересекать гематоэнцефалический барьер; как таковой, домперидон проявляет только минимальные экстрапирамидные побочные эффекты. Домперидон проявляет как гастрокинетическую, так и противорвотную активность и оказывает гастрокинетическое действие, действуя на периферические дофаминовые рецепторы в желудке. Домперидон действует как периферически избирательный антагонист дофаминовых рецепторов D2 и D3 и блокирует дофаминовые рецепторы, с которыми связано возникновение тошноты. Домперидон может блокировать дофаминовые рецепторы в привратниковой пещере и двенадцатиперстной кишке и увеличить моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Домперидон также может блокировать дофаминовые рецепторы в гипофизе, что может увеличить выделение пролактина, что в свою очередь приводит к увеличению лактации, поэтому домперидон применяют при лечении недостаточной лактации. Домперидон был исследован на предмет применения для лечения тошноты и рвоты, гастропареза, болезни Паркинсона, функциональной диспепсии, недостаточной лактации, печеночного рефлюкса и других состояний или нарушений подвижности ЖКТ.

#### Краткое описание изобретения

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой терапевтический спо-

соб для ослабления любого из: гастропареза, тошноты как расстройства, связанного или не связанного с гастропарезом, рвоты как расстройства, связанного или не связанного с гастропарезом, и/или недостаточности лактации, посредством введения домперидона, дейтерированного 4 атомами дейтерия в нехлорированном ароматическом кольце ( $d_4$ ) или 6 атомами дейтерия в связывающей пропильной группе ( $d_6$ ). В одном варианте реализации вводят домперидон- $d_4$ , который является более предпочтительным, чем домперидон- $d_6$ .

Один из вариантов реализации представляет собой способ получения дейтерированного домперидона путем взаимодействия 1,2-диаминобензола, содержащего 0-4 атома дейтерия, с реакционноспособным карбонильным соединением с получением циклического имида, взаимодействия указанного циклического имида с защитной группой с получением монозащищенного циклического имида, взаимодействия указанного монозащищенного циклического имида с 1,3-бифункциональным производным пропила, содержащим 0-6 атомов дейтерия, с получением промежуточного соединения, взаимодействия указанного промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-оном, и удаления указанной защитной группы до или после взаимодействия указанного промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-оном.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1А-1В приведен профиль перорально введенных домперидона и дейтерированного домперидона в плазме (фиг. 1А) и анализ данных, показанных на фиг. 1А (фиг. 1В);

на фиг. 2 - типичный профиль высвобождения лекарственного средства для состава с немедленным высвобождением (IR) и состава с пролонгированным высвобождением (XR);

на фиг. 3 - смоделированный профиль в плазме дейтерированного домперидона из части с мгновенным высвобождением и части с пролонгированным высвобождением;

на фиг. 4 - двухслойная таблетка со слоями немедленного IR и пролонгированного ER высвобождения;

на фиг. 5 - трехслойная таблетка, содержащая слои IR (немедленного) и ER (пролонгированного высвобождения) и буферный слой;

на фиг. 6 - таблетка с ER матрицей (пролонгированного высвобождения) и IR покрытием (немедленного высвобождения);

на фиг. 7 - капсула, содержащая IR таблетку (немедленного высвобождения), разделительную пробку и ER таблетку (пролонгированного высвобождения) с осмотической системой;

на фиг. 8 - капсула, содержащая IR шарики (немедленного высвобождения) и ER шарики (пролонгированного высвобождения);

на фиг. 9 - капсула, содержащая IR мини-таблетки (немедленного высвобождения) и ER мини-таблетки (пролонгированного высвобождения);

на фиг. 10 - капсула, содержащая IR гранулы (немедленного высвобождения) и ER гранулы (пролонгированного высвобождения);

на фиг. 11 - капсула, содержащая ER шарики (пролонгированного высвобождения), покрытые IR слоем (немедленного высвобождения);

на фиг. 12 - прессованная таблетка, содержащая IR гранулы (немедленного высвобождения) и ER таблетку (пролонгированного высвобождения) с покрытием, встроенную в указанную прессованную таблетку;

на фиг. 13 - прессованная IR таблетка (немедленного высвобождения) с ER таблеткой (пролонгированного высвобождения), встроенной в указанную IR таблетку (немедленного высвобождения);

на фиг. 14 - ER таблетка (пролонгированного высвобождения), суспендированная в IR жидкости (немедленного высвобождения);

на фиг. 15 - саше, содержащее смесь шариков или гранул IR (немедленного высвобождения) и ER (пролонгированного высвобождения);

на фиг. 16 - саше, содержащее шипучие шарики или гранулы IR (немедленного высвобождения) и шарики или гранулы ER (пролонгированного высвобождения) с покрытием;

на фиг. 17 - таблетка с промежуточными слоями, разделенными полосами;

на фиг. 18 - распадающаяся в полости рта таблетка, содержащая частицы, шарики или гранулы ER (пролонгированного высвобождения) лекарственного средства; на вставке показано лекарственное средство в полимерной матрице;

на фиг. 19 - капсула, содержащая раствор лекарственного средства, и частицы, шарики или гранулы ER (пролонгированного высвобождения) лекарственного средства с покрытием;

на фиг. 20 - мягкая таблетка, содержащая раствор лекарственного средства, и частицы, шарики или гранулы ER (пролонгированного высвобождения) лекарственного средства с покрытием;

на фиг. 21 - жидкий носитель, содержащий частицы, шарики или гранулы ER (пролонгированного высвобождения) лекарственного средства с покрытием.

Как у всех лекарственных средств, безопасность домперидона зависит от его метаболизма. Сниженный метаболизм обеспечивает более длительное время пребывания лекарственного средства в организме. Дозы домперидона, необходимые для лечения гастропареза, т.е. 10 мг, вводимые три раза в сутки

с получением в общей сложности 30 мг и до 60 мг, могут приводить к связанному с введением дозы удлинению интервала QT. Из-за этого эффекта он не одобрен для применения по указанному назначению в Соединенных Штатах, однако разрешен в Европе и Канаде.

Домперидон интенсивно метаболизируется; его основные метаболические пути продуцируют 5-гидроксильную форму, N-деалкилированную форму и гидроксильную форму. Таким образом, способы, снижающие метаболизм домперидона, позволяют вводить более низкую дозу и при этом достигать той же степени эффективности у пациента, уменьшать или устранять влияние на сердце и/или уменьшить количество доз, требуемых для введения, и/или обеспечить более постоянное воздействие, что может повысить переносимость препарата у пациента или его эффективность.

Общие пиковые уровни домперидона в плазме крови зависят от пути его введения. Внутримышечное (в/м) и пероральное введение человеку натошак приводило к пиковым уровням в плазме через 10 мин и 30 мин после введения; введение в виде суппозитория приводило к пиковым уровням в плазме через 1-2 ч после введения. Концентрации в плазме были ниже через 2 ч после перорального введения по сравнению с в/м введением, вероятно, за счет печеночного метаболизма первого прохождения и пристеночного метаболизма в кишечнике. Пиковая концентрация в плазме составляла 40 нг/мл после в/м инъекции 10 мг, 20 нг/мл после перорального приема 10 мг таблетки и 70-100 нг/мл после перорального приема 60 мг таблетки или капель. Связывание с белком плазмы человека 10 и 100 нг/мл тритированного домперидона составляло 91,7 и 93,0% соответственно. Биодоступность была относительно высокой, на уровне 90%, после в/м инъекции и относительно низкой, на уровне 13-17%, после перорального введения, и еще больше уменьшалась за счет антацидов из-за увеличения pH желудка. RxMed: Фармацевтическая информация MOTILIUM®, Janssen-Ortho, домперидона малеат.

По сравнению с тритированным спипероном, классическим лигандом, который применяют в моделях центральной нервной системы (ЦНС), домперидон избирательно и специфически связывается со стриарными дофаминовыми рецепторами. Тем не менее, внутривенное (в/в) введение домперидона даже в больших дозах не вытесняет меченый спиперон в моделях мозга животных из-за слабого проникновения через гематоэнцефалический барьер (Reddymasu et al., *Am. J. Gastroenterology*). Домперидон также имеет высокое сродство к ткани ЖКТ; высокие концентрации обнаруживаются в пищеводе, желудке и тонком кишечнике. Домперидон блокирует дофаминергическое ингибирование ЖКТ транзита. Он быстро метаболизируется печенью; после перорального введения 32% выводится из организма с мочой и 66% выводится в фекалиях. Период полувыведения составляет 7,5 ч у здоровых людей и примерно в три раза больше у лиц с почечной дисфункцией.

Эффективность домперидона обусловлена его способностью увеличивать амплитуду двигательной функции пищевода, усиливать антрал-дуоденальные сокращения и улучшать координацию перистальтики привратника с последующим ускорением опорожнения желудка. Домперидон обладает противорвотной активностью в хеморецепторной триггерной зоне (CTZ) в четвертом желудочке головного мозга, но вне гематоэнцефалического барьера. Он не обладает холинергической активностью и не ингибируется атропином.

Домперидон модулирует опорожнение желудка в отношении как твердых веществ, так и жидкостей, и не изменяет секрецию желудочной кислоты, секреторный объем, внутрижелудочный pH или концентрацию гастрина в сыворотке.

При дозах от 10 до 30 мг перорально четыре раза в сутки за полчаса до еды и перед сном домперидон значительно уменьшал желудочно-кишечные симптомы и частоту госпитализации от гастропареза, положительно влиял на центральный контроль рвоты и тошноты и усиливал опорожнение кишечника от твердой пищи (Buckels et al., *Medscape General Medicine*. 2003; 5(4) [www.medscape.com](http://www.medscape.com)).

Одним из способов снижения метаболизма домперидона является введение дейтерированной формы домперидона. Домперидон интенсивно метаболизируется, а дейтерирование замедляет метаболизм на ключевых участках и путях метаболизма, в результате чего повышается эффективность более низкой дозы. Небольшая молекула в дейтерированной форме характеризуется увеличенной задержкой, таким образом, ее метаболизм снижается, что позволяет вводить более низкую дозу при достижении той же эффективности, что и для более высокой дозы, при отсутствии кардиологических симптомов.

Дейтерированный домперидон можно синтезировать или приготовить несколькими способами. В целом, любой атом водорода в химической структуре домперидона может представлять собой водород или дейтерий. Тот факт, что положения метаболизма домперидона, т.е. все незамещенные положения в ароматических кольцах, могут быть заблокированы при добавлении коммерчески доступного дейтерированного алкилгалогенида, и метаболит может быть заблокирован при добавлении коммерчески доступного дейтерированного алкилгалогенида для пропильного линкера, представляется благоприятным. Это может значительно снизить метаболизм домперидона и улучшить его биодоступность.

Дейтерирование лекарственного средства увеличивает период полувыведения лекарственного средства, что позволяет вводить дозы не так часто, а также улучшает фармакокинетику, т.е. абсорбцию, распределение и метаболизм. Кинетический изотопный эффект (КИЭ) и кинетический изотопный эффект дейтерия (КИЭД) применяют для включения дейтерия в лекарственные средства. *Gant, J. Med. Chem.* (2014) 57, 3595-3611.

Дейтерий образует более устойчивые связи с углеродом, чем водород. В некоторых случаях замещение дейтерием может изменить метаболизм лекарственного средства. Измененный метаболизм лекарственного средства может принимать различные формы, например, улучшенная стабильность метаболитов, снижение образования токсичных метаболитов и/или увеличение образования активных метаболитов. Дейтерированные соединения могут иметь увеличенный период полувыведения и увеличенное системное воздействие по сравнению с соответствующими недейтерированными формами. Увеличенный период полувыведения и сниженный метаболизм могут обеспечить повышенную эффективность, толерантность, безопасность и удобство, так что более низкие дозы дейтерированной формы могут давать результаты, аналогичные результатам более высоких доз недейтерированной формы. Дейтерированные соединения в целом сохраняют такую же биохимическую активность и селективность, что и соответствующие недейтерированные формы. Любое влияние замещения дейтерием на метаболические параметры сильно зависит от конкретных молекулярных положений, в которых водород замещается дейтерием.

Метаболические эффекты замещения дейтерием не являются очевидными или предсказуемыми даже в соединениях, имеющих сходные химические структуры. Например, в публикации США № 2009/0076010 описан обогащенный дейтерием ламотриджин, противосудорожный препарат. Введение дейтерия составляет от 14 до 100% в зависимости от положения водорода, замененного на дейтерий. Методы обогащения могут быть связаны с протонным обменом с дейтерием или синтезом молекул из исходных веществ, обогащенных дейтерием. В публикации США № 2009/0131485 описан обогащенный дейтерием пирфенидон, ингибитор продуцирования коллагена, блокирующий пролиферацию фибробластов и стимуляцию в ответ на цитокины, с которым проводили исследования лечения нейрофиброматоза, рассеянного склероза и других связанных с фиброзами заболеваний. В ней описаны способы синтеза и изотопы, а также способы повышения биодоступности и дозирования. Дейтерированный пирфенидон имеет период полувыведения 110-140% или более в зависимости от степени дейтерирования. Эффективное количество колеблется от 80 до 40% или меньше по сравнению с недейтерированными формами. В публикации США № 2011/0160253 описан обогащенный дейтерием тизанидин, бензотиазол, который действует как агонист  $\alpha_2$ -адренорецептора, действующий на центральном уровне, применяемый для лечения мышечной гипертонии и мышечной спастичности, связанной с рассеянным склерозом, повреждением спинного мозга и т.д. Описаны способы дейтерирования; обогащение составляет от 52,5 до 99,5%, кроме того, описаны фармацевтические композиции, эффективные количества и дозы. В работе Harbeson and Tung, MECHEM NEWS № 2 May 2014, 8-22 описано, что замещение дейтерием может повысить безопасность, эффективность и/или переносимость терапевтического агента.

Дейтерированные лекарственные средства применяли в неклинических условиях и в качестве метаболических и фармакокинетических зондов, но ни один из них не одобрен в качестве терапевтического препарата для человека. В зависимости от требуемых положений дейтерирования обмен на D<sub>2</sub>O можно производить непосредственно в готовых лекарственных соединениях или в реагентах, которые применяются для синтеза лекарственных средств. Дейтерий обладает низкой системной токсичностью. В качестве исходного материала для включения дейтерия можно применять газ дейтерия. Можно быстро ввести дейтерий при каталитическом дейтерировании олефиновых и ацетиленовых связей. Металлические катализаторы, такие как Pd, Pt и Rh, в присутствии газа дейтерия можно применять для непосредственного обмена водорода на дейтерий в функциональных группах, содержащих углеводороды. Дейтерированные реагенты и синтетические строительные блоки являются коммерчески доступными. Форма и размер молекулы в дейтерированной или недейтерированной форме очень похожи. Незначительные изменения физических свойств в частично или полностью дейтерированных соединениях заключаются в снижении гидрофобности, уменьшении кислотности карбоновых кислот и фенолов и повышении основности аминов, но большинство из этих небольших различий оказывают незначительное влияние на биохимическую активность или целевую селективность. Связывающие изотопные эффекты хорошо известны и могут внести положительный или отрицательный вклад в измеряемый изотопный эффект дейтерия.

Также при изменении соотношения метаболитов снижаются темпы метаболизма и переключение метаболизма. Изменения в воздействии лекарственного средства и метаболитов на человека могут иметь последствия для фармакодинамики, переносимости и эффективности дейтерированного лекарственного средства. Дейтерирование снижает образование нежелательных или токсичных метаболитов, а также увеличивает образование требуемых метаболитов. Примером положительных эффектов метаболического сдвига является дейтерированный неврирапин, для которого наблюдалось уменьшение частоты и тяжести сыпи, и дейтерированные эфавиренц, индилон и одинакатиб, для каждого из которых наблюдалось снижение побочных эффектов с повышенной эффективностью в модели у крыс. Дейтерированный рофекоксиб, также известный как BDD-11602, имел улучшенный фармакокинетический профиль в модели у крыс по сравнению с недейтерированным рофекоксибом. Дейтерированный теллапревир, ингибитор вирусной NS3-4A протеазы гепатита С, продемонстрировал 13%-ное увеличение скорости эимеризации, при этом влияние на противовирусную активность было незначительным. Влияние дейтерирования на метаболический профиль любого конкретного лекарственного средства не предсказуемы, хотя есть потенциал для повышения безопасности, переносимости, эффективности и дозирования.

Одним из способов снижения метаболизма домперидона является введение дейтерированной фор-

мы домперидона. Небольшая молекула в дейтерированной форме характеризуется увеличенной задержкой, таким образом, ее метаболизм снижается, что позволяет вводить более низкую дозу при достижении той же эффективности, что и для более высокой дозы, но без кардиологических симптомов. Домперидон интенсивно метаболизируется, так что дейтерирование замедляет метаболизм на ключевых участках и путях метаболизма, в результате чего повышается эффективность с более низкой дозой. Это показано на фиг. 1А и 1В, описанных ниже, где площадь под кривой имеет большее значение для дейтерированных соединений. В табл. 1, описанной ниже, показано снижение образования метаболитов для соединения 2 в течение 60 мин.

Соединение 1 ниже показывает общую дейтерированную форму домперидона, где R независимо = H или D, что обеспечивает присутствие от 1 до 10 атомов дейтерия. Без ограничений можно применять любые перестановки дейтерированных положений. Наиболее значимыми положениями для дейтерирования являются представленные ароматические соединения и метилен алкил-линкера  $\alpha$  с атомом азота пиперидинового кольца. Первичные гидроксильные метаболиты находятся в этом ароматическом кольце, и присутствие дейтерия уменьшает скорость образования этих метаболитов. Метаболический путь деалкилирования задействует эти  $\alpha$ -протоны через механизм элиминации N-оксида; дейтерий элиминируется медленнее, тем самым замедляя этот путь метаболизма. В одном варианте реализации настоящего изобретения дейтерированные соединения 1 применяют и/или получают так, как описано в настоящем документе.

Домперидон можно дейтерировать в любом положении, где находится водород. Дейтерирование ароматических атомов H в незамещенном ароматическом кольце соединения 2 дает домперидон-d<sub>4</sub>. Дополнительное дейтерирование H в одном или более метиленовых положениях в связывающей пропильной группе дает соединение 3 домперидон-d<sub>6</sub> или домперидон-d<sub>8</sub> (не показано) или соединение 5 домперидон-d<sub>10</sub>. Также можно дейтерировать H в одном или более метиленовых положениях, при этом сохраняя H в ароматических положениях. Например, дейтерирование H в одной метиленовой группе дает соединение 4 домперидон-d<sub>2</sub>, дейтерирование H в двух метиленовых группах дает домперидон-d<sub>4</sub> (не показано).

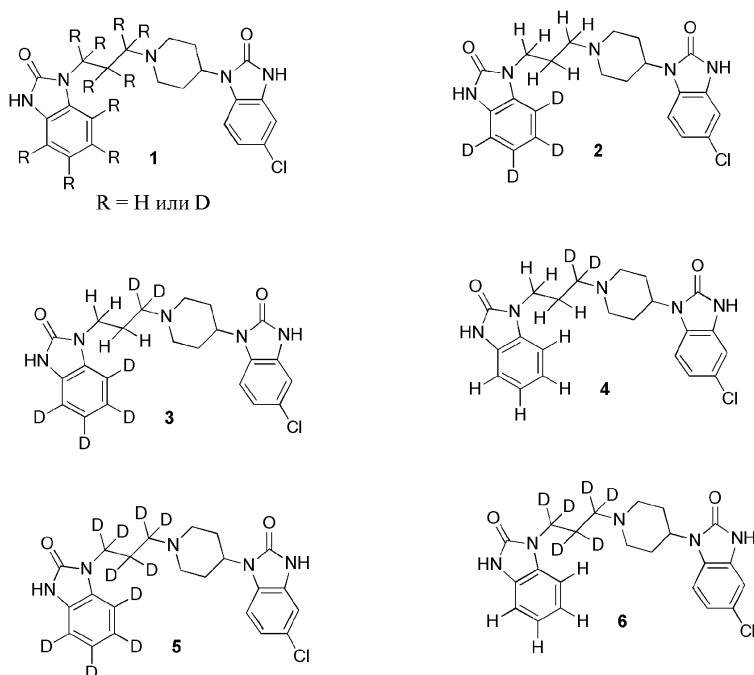
В одном варианте реализации настоящего изобретения вводят любое из соединений 2, 3 и/или 4. Любое из соединений 2, 3 и 4 снижает скорость метаболизма и является предпочтительным.

Исходные материалы с дейтерием только на  $\alpha$ -метилене представляются более дорогостоящими и менее доступными, чем материалы, в которых пропильная группа полностью дейтерирована.

В одном варианте реализации настоящего изобретения применяют соединение 2, и оно является предпочтительным.

В одном варианте реализации настоящего изобретения применяют соединение 5, и оно является предпочтительным.

В одном варианте реализации настоящего изобретения применяют соединения 2, 5, и они являются предпочтительными.

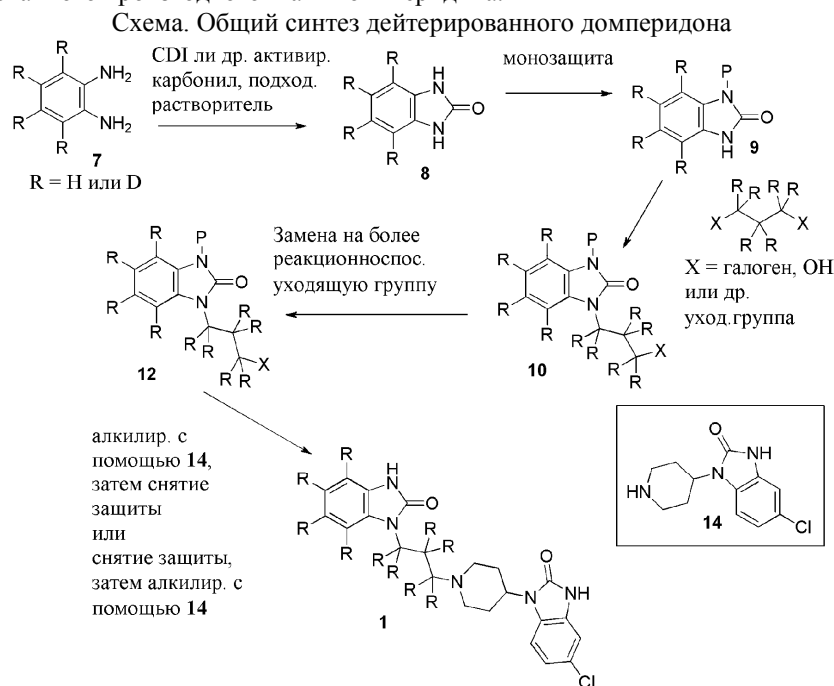


На схеме показан общий синтез для получения различных дейтерированных домперидоновых соединений, в целом обозначенных как соединение 1. Синтез основан на недеийтерированном аналоге из патента США № 4067772 на имя Vandenberg. В данном способе 1,2-диаминобензол, замещенный 0-4

атомами дейтерия в ароматическом кольце является исходным соединением. Имидный цикл замыкают с применением этилхлорформиата или других подобных реакционноспособных карбонильных соединений в подходящем растворителе, таком как, но не ограничиваясь ими, эфир, такой как тетрагидрофуран (ТГФ), галогенуглероды, такие как дихлорметан, кетоны, такие как ацетон, углеводороды, такие как гептан, и амиды, такие как N,N-диметилформамид (ДМФА). Соединение 8 затем монозащищают соответствующей защитной группой, такой как, но не ограничиваясь ими, карбаматы, сульфонамиды и виниловые алкилы. Затем второй атом азота подвергают взаимодействию с 1,3-бифункциональным производным пропила, содержащим от 0 до 6 атомов дейтерия. Функциональная группа может независимо представлять собой галоген (Br, Cl, I), гидроксил или подходящую уходящую группу, такую как тозилат или мезилат. В предпочтительном варианте реализации две указанные группы дифференцируются. Оставшаяся уходящая группа X соединения 10 может быть необязательно заменена на более реакционноспособное соединение, например, если X представляет собой хлорид, указанный хлорид можно заменить йодидом или, если X представляет собой тозилат, указанный тозилат может быть заменен на трифторметансульфонат (трифлат). Защитную группу Р также можно удалить на этом этапе.

Затем промежуточное соединение 10 или 12 подвергают взаимодействию с соединением 14, применяя либо основную, либо другую подходящую процедуру сочетания. Соединение 14 получают при помощи способов, известных в данной области техники. Удаление защитной группы обеспечивает требуемое дейтерированное производное домперидона 1. В качестве альтернативы защитную группу Р можно удалить до алкилирования при помощи соединения 14. Все соединения получают в соответствии с этой общей схемой с применением соответственно замещенных дейтерированных исходных материалов.

Синтез соединения 13 следует известным способам для недейтерированного материала, но начинается с дейтерированного производного 4-аминопиперидина.



На фиг. 1 показан такой сниженный метаболизм, когда площадь под кривой уровней перорального вводимого домперидона в плазме у крыс имеет большее значение для дейтерированных соединений домперидона 2 и 6 по сравнению с недейтерированным домперидоном. В приведенной ниже таблице показано сниженное образование метаболитов в гепатоцитах человека для соединений домперидона 2 и 6 в течение 60 мин по сравнению с недейтерированным домперидоном.

Образец	Процент образования метаболитов в гепатоцитах человека	
	% окислительного метаболита	% сульфированного метаболита
Домперидон, 0 мин	0,08	0
Домперидон, 30 мин	2,64	0,23
Домперидон, 60 мин	3,79	0,37
Соединение 2, 0 мин	0	0
Соединение 2, 30 мин	0,15	0,01
Соединение 2, 60 мин	0,21	0,02
Соединение 6, 0 мин	0,03	0
Соединение 6, 30 мин	1,42	0,13
Соединение 6, 60 мин	1,91	0,22

Другим способом снижения метаболизма домперидона является введение препарата сублингвально, так, что активный агент немедленно доступен в системе кровообращения и обходит пищеварительную систему, где происходит метаболизм.

Сублингвальную форму домперидона или дейтерированного домперидона, приготовленную в виде таблетки, пленки или другого подходящего состава, можно вводить при более низкой дозе по сравнению с пероральной формой, но с достижением сопоставимой эффективности. Благодаря своей фармакокинетике, особенно  $t_{1/2}$ ,  $pK_a$ ,  $\log P$  и  $K_d$ , домперидон хорошо подходит для сублингвального введения.

Другим способом снижения метаболизма домперидона является введение активного вещества в форме частиц с увеличенной площадью поверхности. Например, домперидон или дейтерированный домперидон можно приготовить в виде микрочастиц или наночастиц. Из биофармацевтической классификационной системы (БКС) известно, что лекарственные средства класса II обладают высокой проницаемостью и низкой растворимостью, так что их биодоступность ограничена их скоростью сольватации. В этом варианте реализации настоящего изобретения микрочастица или наночастица или другой состав с увеличенной площадью поверхности увеличивает биодоступность за счет увеличения скорости сольватации и его можно вводить при более низкой дозе, чем форму, вводимую перорально, но с сопоставимой эффективностью.

Представляется очевидным, что для других составов можно получить подобные или такие же результаты, например, при применении состава для распыления, порошка, тонкой пленки и т.д., и с применением домперидона или дейтерированного домперидона.

Представляется очевидным, что варианты реализации настоящего изобретения можно применять в комбинации. В качестве одного примера домперидон в виде микрочастиц или наночастиц можно наносить на тонкую пленку или вводить сублингвально. В качестве другого примера, дейтерированную форму домперидона можно приготовить в виде микрочастицы или наночастицы и можно в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения вводить сублингвально, например, в тонкой пленке или на ней, в виде спрея и т.д. В этих примерах составов доза домперидона может быть дополнительно уменьшена благодаря его повышенной биодоступности и снижению метаболизма.

Следующие препараты и составы можно применять для дейтерированных или недейтерированных форм домперидона.

Наночастицы могут быть приготовлены при помощи сухого измельчения или мокрого измельчения. Примеры способов сухого измельчения включают такие, которые описаны в патентных публикациях США №№ 2013/0209569, 2010/0092563, 2014/0287039, 2014/0200276, 2014/0194487, 2014/0255494, 2013/0243854, 2014/0248359, 2014/0256781, 2014/0302127, 2014/019395, 2014/0220121, 2012/0135048, 2014/0326812, 2009/0028948 и в патентах США №№ 9089471; 9095496; 9180096; 9173854; 9017721; 8679544; 8999387; 8734847; 8992982; 9180096; 9186328; 8735450 и 8808751. Примерный процесс мокрого измельчения описан в патенте США № 9107287. Любой из этих составов, включая, но не ограничиваясь ими, тонкие пленки, таблетки, спреи, растворы и т.д., включает сублингвальную лекарственную форму.

Как дейтерированные, так и недейтерированные формы домперидона можно вводить через кожу, т.е. трансдермально. Абсорбция через кожу, также называемая чрескожной доставкой, трансдермальной доставкой или дермальной доставкой, переносит домперидон с внешней эпидермальной поверхности как в кожу, так и в системную циркуляцию. Эпидермальная поверхность является основным путем абсорбции при трансдермальной доставке, хотя небольшое количество агента также может быть перенесено через волосные фолликулы или железы. С эпидермальной исходной поверхности агент проходит через семь эпидермальных слоев до того, как попасть в дерму, из которой агент входит в систему кровообра-



щения и/или лимфатическую систему. Роговой слой является самым наружным или поверхностным слоем кожи и является ограничивающим скоростью барьером для проникновения внешнего агента, поэтому скорость прохождения через роговой слой определяет общую абсорбцию. Основными компонентами рогового слоя являются липофильные соединения холестерина, эфиры холестерина и керамиды. Агенты с большей растворимостью в липидах, таким образом, быстрее проникают в роговой слой и достигают системного воздействия по сравнению с агентом с меньшей растворимостью в липидах, однако большинство всех агентов в некоторой степени проникают в роговой слой. Растворимость домперидона связана с его рН; домперидон - слабое основание,  $pK_a$  7,89, с ограниченной растворимостью в воде с отношением липидов к воде 3,90.

Здоровье и целостность рогового слоя влияют на проникновение агента. Например, агенты, такие как сильные кислоты, которые повреждают или нарушают состав рогового слоя, быстро абсорбируются. Повреждение кожи ожогами, ссадинами, ранами и болезнями также влияет на абсорбцию. Некоторые растворители, например диметилсульфоксид (ДМСО), увеличивают проницаемость рогового слоя, действуя как носители, что обуславливает их применение в качестве усилителей проникновения. Некоторые поверхностно-активные вещества, например лаурилсульфат натрия, усиливают проникновение в кожу водорастворимых агентов, возможно, при повышении проницаемости воды через кожу.

Трансдермальную доставку можно осуществлять путем местного введения, воздействия окружающей среды и/или инъекции. Абсорбция через кожу зависит от факторов самого агента, включая, но не ограничиваясь ими, концентрацию, молекулярную массу и липофильность/гидрофильность или растворимость, но также от продолжительности контакта, физического состояния кожи, подвергающейся воздействию поверхности и наличием или отсутствием волосяных фолликулов на указанной поверхности. Например, абсорбция агента с различных поверхностей кожи происходит по следующей схеме, от самой быстрой до самой медленной: мошонка > лоб > подмышка > скальп > спина > живот > ладонь/нижняя поверхность ступни под поверхностью из-за кератинизированного, стратифицированного чешуйчатоклеточного слоя рогового слоя, который служит для предотвращения потери воды из основных тканей.

Дермальное нанесение домперидона может позволить более локализованную терапию и может позволить избежать печеночного метаболизма первого прохождения или свести его к минимуму. Таким образом, дермальное введение может позволить получить более высокие системные концентрации. Составы для дермального введения включают пластыри, лосьоны, линименты, мази, настойки, кремы, порошки, аэрозоли, гели и т.д. Пластыри могут быть с контролируемым высвобождением и могут допускать высвобождение домперидона в течение 7 дней в одном варианте реализации настоящего изобретения. Пластыри могут содержать усилитель проникновения, который может облегчить доставку или в некоторых случаях быть важным для введения. В трансдермальном пластыре домперидон или пролекарственная форма домперидона присутствует в виде свободного основания и/или соли.

Количество домперидона, которое абсорбируется при трансдермальном нанесении, можно измерить прямо или косвенно с применением способов, известных в данной области и описанных ниже. Даже при исследованиях *in vivo* различия между разными соединениями могут быть заметными. Более того, различные описанные выше составы могут влиять на концентрации введенного соединения. Прямое измерение концентрации можно проводить при помощи методов *in vivo*, непосредственно нанося домперидон на кожу и измеряя домперидон в крови и моче в заданное время, затем результаты выводят на график и измеряют площадь под кривой (AUC). Можно также применять методы *ex vivo*, поскольку проницаемость рогового слоя значительно не изменяется, когда кожа аккуратно удалена. Известны камерные исследования с любым составом домперидона (например, пленок, пластырей, лосьонов и т.д., см., например, Basu, IRJP 3 (2012) 134-45; Madishetti et al. Daru 18 (2010) 221-29; Khan et al. Bull. Pharm. Res. 2 (2012) 15-21), который наносили на одну поверхность изолированного образца кожи, при этом известна его концентрация, измеренная на другой поверхности того же образца, например изолированного перфузированного свиного кожного лоскута (Riviere, Fundam Appl Toxicol 7 (1986) 444-53). Методы *in vitro* включают статичные и проточные диффузионные ячейки, примерами которых являются ячейки Франца и ячейки Bronaugh (Bronaugh and Stewart, J. Pharm. Sci, 74 (1985) 64-67) соответственно. Статический аппарат ячейки Франца имеет верхнюю камеру для подачи и нижнюю принимающую камеру, содержащую жидкость, причем верхняя и нижняя камеры разделены образцом кожи в качестве мембраны. Принимающая текучая среда в нижней камере обычно представляет собой буферный солевой раствор с известным количеством белка, например бычьего сывороточного белка, или биологической жидкости и находится в контакте с мембраной из кожи. При применении домперидон с известными объемом и концентрацией в носителе наносят на верхнюю камеру, после чего он проходит через мембрану из кожи, диффундируя или иным образом входя в принимающую жидкость в нижней камере. Затем отбирают образец этой принимающей жидкости, как правило, через отверстие для отбора проб, через который восполняют взятый объем жидкости, и анализируют через определенные промежутки времени для определения количества домперидона, проходящего через мембрану из кожи. Проточный аппарат ячейки Bronaugh похож на аппарат ячейки Франца, но в нем используют проточную систему в нижней камере, из которой образцы отбирают и анализируют непрерывно, а не в заданные моменты времени.

Способы трансмукозальной доставки домперидона описаны в публикации США № 2010/0255096.

Технологии сукоадгезивной доставки обеспечивают безопасную и эффективную доставку агента, такого как домперидон. Такие технологии мукоадгезивной доставки включают все способы диффузии в слизистой оболочке полости рта: пассивную диффузию, в том числе трансклеточную (через клетки) и параклеточную (через богатые липидами домены вокруг клеток), перенос, опосредуемый носителями, и эндоцитоз/экзоцитоз для активного клеточного поглощения и экскреции по эндоцитарному пути.

Слизистые мембраны, слизистые оболочки, полости тела, которые либо внешне подвержены воздействию окружающей среды, либо являются внутренними органами. Слизистая оболочка полости рта представляет собой слизистую мембрану, расположенную внутри рта, и состоит из стратифицированного плоского эпителия (оральный эпителий) и подстилающей соединительной ткани (собственная пластинка слизистой оболочки). Ее можно разделить на три основные категории на основе функции и гистологии: жевательная слизистая оболочка кератинизированного стратифицированного плоского эпителия расположена на спинке языка, жестком небе и неподвижной части десны; слизистая оболочка некератинизированного плоского эпителия встречается почти повсюду в ротовой полости, включая слизистую оболочку щеки, которая выстилает щеки, губную слизистую оболочку, которая представляет собой внутреннюю часть губ, и слизистую оболочку альвеолярного отростка челюсти, которая представляет собой слизистую оболочку между деснами и щечной/губной слизистой оболочкой; и специализированная слизистая оболочка в областях вкусовых почек на лингвальных сосочках на дорсальной поверхности языка. Биоадгезивные полимеры прилипают к любой влажной поверхности, поэтому мукоадгезивный/биоадгезивный состав прилипает к смоченной слюной кератинизированной и не кератинизированной слизистой оболочке.

Примерные трансдермальные составы приведены ниже, все проценты приведены по массе. В то время как в следующих составах указан домперидон, специалисту в данной области известно, что домперидон может относиться к домперидону или к дейтерированному домперидону.

Состав 1.

Домперидон 1%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 2.

Домперидон 1%.

Диэтилсебацат 15%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 3.

Домперидон 1%.

Диизопропиладипат 20%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 4.

Домперидон 1%.

Диметилизосорбид 15%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 5.

Домперидон 1%.

Дипропиленгликоль 10%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 6.

Домперидон 1%.

Гексиленгликоль 12%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 7.

Домперидон 1%.

Пропиленкарбонат 5%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 8.

Домперидон 1%.

TRANSCUTOL® (транскутол) 20%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 9.

Домперидон 1%.

Диэтаноламид лауриновой кислоты 15%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 10.

Домперидон 1%.

PEG-400 20%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Состав 11.  
Домперидон 1%.  
Кокамид ДЭА 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 12.  
Домперидон 1%.  
Олеиновая кислота 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 13.  
Домперидон 1%.  
PEG-7 метиловый эфир 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 14.  
Домперидон 1%.  
Полисорбат-80 15%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 15.  
Домперидон 1%.  
BRIJ® L23 69 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 16.  
Домперидон 1%.  
BRIJ® S 20 So MH 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 17.  
Домперидон 1%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 18.  
Домперидон 1%.  
Изопропилпальмитат 8%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 19.  
Домперидон 1%.  
Левулиновая кислота 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 20.  
Домперидон 1%.  
Лауриллактат 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 21.  
Домперидона малеат 1%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 22.  
Домперидона малеат 1%.  
Диэтилсебацинат 15%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 23.  
Домперидона малеат 1%.  
Диизопропиладипат 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 24.  
Домперидона малеат 1%.  
Диметилизосорбид 15%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 25.  
Домперидона малеат 1%.  
Дипропиленгликоль 10%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 26.  
Домперидона малеат 1%.

Гексиленгликоль 12%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 27.  
Домперидона малеат 1%.  
Пропиленкарбонат 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 28.  
Домперидона малеат 1%..  
TRANSCUTOL® (транскутол) 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 29.  
Домперидона малеат 1%.  
Диэтаноламид лауриновой кислоты 15%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 30.  
Домперидона малеат 1%.  
PEG-400 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 31.  
Домперидона малеат 1%.  
Кокамид ДЭА 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 32.  
Домперидона малеат 1%.  
Олеиновая кислота 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 33.  
Домперидона малеат 1%.  
PEG-7 метиловый эфир 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 34.  
Домперидона малеат 1%.  
Полисорбат-80 15%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 35.  
Домперидона малеат 1%.  
BRIJ® L23 69 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 36.  
Домперидона малеат 1%.  
BRIJ® S 20 So MH 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 37.  
Домперидона малеат 1%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 38.  
Домперидона малеат 1%.  
Изопропилпальмитат 8%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 39.  
Домперидона малеат 1%.  
Левулиновая кислота 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 40.  
Домперидона малеат 1%.  
Лауриллактат 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 41.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 79%.

Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 42.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 60%.  
Transcutol® 20 диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 43.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 68%.  
Гексиленгликоль 12%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 44.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 75%.  
BRIJ® S 20 So MH 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 45.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 75%.  
BRIJ® L4 LQ1 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 46.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 60%.  
Диэтилсебацинат 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 47.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 60%.  
Диизопропиладипат 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 48.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 70%.  
Левулиновая кислота 10%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 49.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 70%.  
Лауриллактат 10%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 50.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 60%.  
Полисорбат-80 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 51.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 55%.  
BRIJ® S 20 So MH 5%.  
TRANSCUTOL® (транскутол) 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 52.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 63%.  
BRIJ® S 20 So MH 5%.  
Гексиленгликоль 12%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 53.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 70%.

BRIJ® S 20 So MH 5%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 54.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 55%.  
BRIJ® S 20 So MH 5%.  
Диизопропиладипат 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 55.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 65%.  
BRIJ® S 20 So MH 5%.  
Лауриллактат 10%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 56.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 54%.  
TRANSCUTOL® (транскутол) 20%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 57.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 62%.  
Гексиленгликоль 12%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 58.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 54%.  
Диэтилсебагинат 20%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 59.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 54%.  
Диизопропиладипат 20%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 60.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 64%.  
Лауриллактат 10%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 61.  
Домперидона малеат 1%.  
DURO-TAK® 387-2516 54%.  
TRANSCUTOL® (транскутол) 10%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диэтилсебагинат 10%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 62.  
Домперидона малеат 1%.  
TRANSCUTOL® (транскутол) 40%.  
BRIJ® L4 LQ 5%.  
Диэтилсебагинат 20%.  
Диметил сульфоксид до 100%.  
Состав 63.  
Домперидона малеат 5%.

TRANSCUTOL® (транскутол) 40%.

BRIJ® L4 LQ 5%.

Диэтилсебацинат 20%.

Диметил сульфоксид до 100%.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой композицию и способ лечения гастропареза с помощью домперидона или дейтерированного домперидона или его фармацевтически приемлемых солей, представленных в сублингвальной лекарственной форме. Примеры сублингвальных лекарственных форм включают сублингвальные таблетки, биосовместимые тонкие пленки и сублингвальные спреи. Например, сублингвальные таблетки могут быть приготовлены в виде быстро-распадающихся таблеток (RDT). RDT представляют собой твердые лекарственные формы, содержащие лекарственное средство, которое быстро ( $\leq 30$  с) распадается при размещении на или под языком, т.е. при контакте со слюной. Приготовление домперидона или дейтерированного домперидона в виде RDT позволяет вводить домперидон перорально без воды или без жевания. Коммерчески доступными RDT технологиями являются лиофилизированные таблетки, прессованные таблетки, формованные таблетки, порошки распылительной сушки, тонкие пленки и системы сахарной ваты (McLaughlin et al., *Pharmaceutical Technology*, Supplement to September 2009 issue).

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой композицию и способ лечения гастропареза с помощью домперидона или дейтерированного домперидона или его фармацевтически приемлемых солей, представленных в биосовместимом составе наночастиц. В одном варианте реализации настоящего изобретения домперидон или дейтерированный домперидон готовят для местного применения. В одном варианте реализации настоящего изобретения домперидон или дейтерированный домперидон приготовлен в пленке и/или на пленке прямо или косвенно. Например, домперидон или дейтерированный домперидон можно приготовить таким образом, чтобы они содержались в матрице пленки, или их можно приготовить в виде слоя пленки, или их можно приготовить в носителе, который затем наносят на пленку. Носитель может представлять собой суспензию, пену, эмульсию и т.д. В одном варианте реализации домперидон или дейтерированный домперидон приготовлен в виде пены для местного нанесения. В одном варианте реализации домперидон или дейтерированный домперидон приготовлен в или на наночастице или ассоциируют с ней. В других вариантах реализации настоящего изобретения домперидон или дейтерированный домперидон приготовлен в виде твердой таблетки или в жидкости, такой как сироп, суспензия, раствор или эмульсия или в виде инъекций.

Составы тонких пленок включают, но не ограничиваются ими, те, которые раскрыты в публикациях США №№ 2014/0271788, 2014/0272220, 2014/0271787, 2014/0163060, 2014/0070440, 2014/0017299, 2013/0333831 и 2013/0220526.

Составы наночастиц включают любую наноразмерную структуру, включая, но не ограничиваясь ими, квантовые точки, включая графеновые квантовые точки, графеноксидные квантовые точки и квантовые точки на основе графена и оксида цинка, нанотрубки, включая графеновые нанотрубки и/или углеродные нанотрубки, фуллерены, баккиболы, дендримеры, липосомы, аптамеры, мицеллы и т.д.

Указанные составы обеспечивают приверженность пациента терапии и доставку оптимальной дозы для лечения симптомов гастропареза. Понятно, что другие расстройства подвижности желудка также можно лечить составами и способами, описанными в настоящем документе. Выражение "фармацевтически приемлемый" относится к свойствам и/или веществам, приемлемым для пациента с фармакологической/токсикологической точки зрения, и к композиции, составу, стабильности, приверженности пациента терапии и биодоступности с физической/химической точки зрения фармацевта-изготовителя.

Фармацевтически приемлемая соль включает соли с фармацевтически приемлемыми кислотой или основанием, например, неорганическими кислотами, например соляной, серной, фосфорной, дифосфорной, бромистоводородной, йодистоводородной и азотной кислотой, и органическими кислотами, например лимонной, фумаровой, малеиновой, яблочной, миндальной, аскорбиновой, щавелевой, янтарной, винной, бензойной, уксусной, метансульфоновой, этансульфоновой, бензолсульфоновой, циклогексилсульфамовой (цикламиновой) или п-толуолсульфоновой кислотой. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов, например натрия или калия, и щелочно-земельных металлов, например кальция или магния, и органические основания, например алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

Составы можно вводить перорально в твердой форме, такой как таблетка, капсула, пастилка для рассасывания или жевательная резинка, или в жидкой форме в виде сиропа, эмульсии, раствора или суспензии в водном или неводном носителе. Составы в твердых формах могут представлять собой составы с контролируемым высвобождением или быстрорастворимые составы для быстрого начала высвобождения. Составы также можно вводить путем инъекции, которая может быть подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутривенной, или другой инъекцией. Составы для введения путем инъекции могут включать суспензии, растворы или эмульсии в водных или неводных носителях. Другие составы можно доставлять интраназально, вагинально, ректально или трансдермально. Составы также можно доставлять через слизистую. Состав можно вводить от одного до четырех раз в сутки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения раствор или суспензию домперидона или дейтерированного домперидона помещают в блистерную упаковку и лиофилизируют с получением стандартной дозы. Лيوфилизированная суспензия может содержать обычные частицы, микронизированные частицы или наночастицы. Технологические платформы для лиофилизации включают ZYDIS® (Catalent), LYOC™ (Cephalon), PHARMAFREEZE® (SPI Pharmaceuticals) и QUICKSOLV® (Janssen).

Для лиофилизированного продукта RDT (быстрорастворяющейся таблетки) для сублингвального введения домперидон или дейтерированный домперидон в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) диспергируют в матрице из вещества-образователя полимерной структуры, например желатина, и сахара, обычно маннита, растворенных в воде. В готовом продукте стекловидная аморфная структура полимерного компонента придает прочность и упругость при сохранении некоторой гибкости. Желатин особого класса и связанные с ним характеристики растворения обеспечивают плавное, быстрое растворение во рту. Маннитол кристаллизуется во время замораживания, обеспечивая элегантный внешний вид и жесткость и гарантируя, что продукт устойчив к обработке и транспортировке. Маннитол легко растворим, а также улучшает текстуру, вкус и ощущение во рту. Домперидон или дейтерированный домперидон могут быть растворены в матрице или диспергированы с образованием гомогенной суспензии для дозирования. Дозирование жидкости обеспечивает однородность дозирования и обеспечивает чрезвычайно низкие дозы, например микрограммы. Можно получить суспензии с дозой до 400 мг, и домперидон или дейтерированный домперидон обычно микронизируют. Размер частиц требует отдельного внимания, поскольку частицы размером >50 мкм могут ощущаться как песок. Продукты в виде растворов могут содержать дозу до 60 мг благодаря снижению температуры замерзания за счет растворимого АФИ. В продуктах на основе раствора и суспензии применяют тонкодисперсный домперидон или дейтерированный домперидон в высушенной форме, что способствует быстрой дисперсии и ощущению гладкости во рту. В состав можно включать другие вспомогательные вещества, описанные ниже. Домперидон или дейтерированный домперидон распределяют в предварительно формованные блистерные упаковки и быстро охлаждают жидким азотом с быстрым замораживанием.

Замораживание приводит к появлению сети кристаллов льда, которые сублимируются во время лиофилизации с получением высокопористой структуры. Матричные компоненты поддерживают структуру высушенной формы, но при контакте с влажностью происходит быстрое проникновение воды благодаря высокой пористости. Матрица быстро растворяется, что приводит к быстрому распаду (<10 с).

После замораживания домперидон или дейтерированный домперидон лиофилизируют, дозируют и сушат в блистерных упаковках, которые герметизируются, обеспечивая физическую защиту и защиту от окружающей среды. Продукт слегка прилипает к упаковке, что приводит к минимальному перемещению продукта в карманах блистера и обеспечивает прочность во время транспортировки. Продукт представляет собой пластинчатую структуру, но при этом имеет минимальную хрупкость и достаточную прочность для удаления из упаковки без разламывания.

Пластинчатая структура и высокая пористость лиофилизированных RDT составов учитывают то, что обычно вода является основным компонентом дозированного состава, поэтому вес высушенного продукта значительно снижается, и часто обусловлен в основном дозой домперидона или дейтерированного домперидона. К рекомендуемому пределу массы в 500 мг для RDT, скорее всего, приближается самая высокая доза домперидона или дейтерированного домперидона в лиофилизированных препаратах, что компенсируется быстрым распадом.

После введения и быстрого диспергирования на языке или под ним лиофилизированная композиция эффективно возвращается в исходный вид раствора или суспензии домперидона или дейтерированного домперидона. Таким образом, лиофилизированная таблетка RDT обеспечивает удобство твердой пероральной лекарственной формы с преимуществами продукта в виде раствора/суспензии, пригодность для буккального и подъязычного введения с повышением биодоступности непосредственно в системном кровообращении, предотвращение метаболизма первого прохождения с минимизацией образования нежелательных метаболитов, и физическую и химическую стабильность, при этом ее срок годности сопоставим с обычными таблетками, т.е. 2-5 лет.

Для QUICKSOLV® берут водный раствор домперидона или дейтерированного домперидона, затем получают и замораживают дисперсию матричного компонента. Вода удаляется из замороженной матрицы при лиофилизации или при погружении в спирт (экстракция растворителем) с получением высушенной формы. Образовавшийся продукт имеет однородную пористость и достаточную прочность для операций с ним и имеет свойства, аналогичные описанным ранее.

Для LYOC™ берут эмульсию масло-в-воде и помещают непосредственно в полости блистера с последующей сушкой вымораживанием. Для поддержания гомогенности при замораживании необходимо включить в состав полимеры для увеличения вязкости матрицы до почти пастообразной консистенции для предотвращения осаждения. Повышенная вязкость матрицы снижает пористость продукта, тем самым увеличивает время сушки при замораживании и отрицательно влияет на дезинтеграцию.

Если в настоящем документе не указано иное, проценты даны по мас./об.

В одном варианте реализации настоящего изобретения относительно низкое немедленное высвобо-



ждение представляет собой начальную дозу, за которой следует введение состава с пролонгированным высвобождением. В одном варианте реализации настоящего изобретения 10 мг представляет собой низкую дозу немедленного высвобождения, за которой следует пролонгированное высвобождение 20-30 мг в течение 24 ч.

Если не указано иное, состав представляет собой лекарственную форму. Таблетка является неограничивающим примером лекарственной формы. "Дисперсия" и "дезинтеграция" в отношении состава используются как синонимы. Используемый в настоящем описании активный агент включает домперидон, производные домперидона, аналоги домперидона, дейтерированный домперидон и т.д.

Активный агент включает все формы активного агента домперидона, включая дейтерированные формы домперидона, а также включает, но не ограничивается ими, промежуточные продукты, метаболиты, энантимеры, полиморфы, кристаллическую структуру, гидраты, стереоизомеры, соли, основания, комплексы, носители, аналоги, производные и конъюгаты. Используемые в настоящем документе термины "пролонгированное высвобождение" и "замедленное высвобождение" обычно используются как синонимы.

Каждый из шариков и пеллет является любым отдельным компонентом лекарственной формы, например оболочка капсулы может быть заполнена множеством шариков и/или множеством пеллет.

Дозированные формы с модифицированным высвобождением (MR) включают, но не ограничиваются ими, следующие.

Составы с немедленным высвобождением и составы с отсроченным высвобождением указывают на начало высвобождения активного агента по отношению к введению. Состав с немедленным высвобождением означает, что высвобождение активного агента из состава начинается в течение относительно короткого периода времени после введения, например через несколько минут или ранее. Состав с отсроченным высвобождением означает, что высвобождение активного агента из состава не начинается в течение относительно короткого периода времени после введения, а задерживается и начинается или запускается после относительно длительного периода времени после введения, например, более 1 ч.

Состав с ускоренным высвобождением и состав с медленным высвобождением обозначают скорость высвобождения после начала высвобождения. Когда начинается доставка активного агента, указанный активный агент может высвобождаться относительно быстро или относительно медленно. Быстрое высвобождение указывает, что после начала высвобождения максимальная или пиковая доза достигается за относительно короткий период времени. Медленное высвобождение указывает, что после начала высвобождения максимальная или пиковая доза достигается за относительно длительный период времени. Когда максимальная доза достигнута, она может снижаться с любой скоростью, например, быстро, медленно или постоянно.

Состав с замедленным высвобождением и композиция с непрерывным высвобождением указывают период непрерывного высвобождения и означают, что доставка активного агента продолжается или поддерживается в течение длительного периода времени после начала высвобождения, обычно более одного часа, независимо от формы профиля высвобождения дозы. Например, высвобождение активного агента поддерживается между максимальным значением и минимальным значением, составляющим более нуля, в течение некоторого относительно более длительного периода времени. Таким образом, может высвобождаться постоянная доза или доза, которая уменьшается со временем.

Состав с постоянным высвобождением указывает на дозу, которая высвобождается. Постоянное высвобождение означает, что активный агент доставляется с относительно постоянной дозой в течение умеренного или длительного периода времени. Это может быть представлено относительно плоским профилем высвобождения дозы или профилем с незначительным наклоном после начала высвобождения, т.е. без резких пиков и впадин. Таким образом, постоянное высвобождение обычно является замедленным или непрерывным, но замедленное или непрерывное высвобождение может быть не постоянным.

Состав с прерывистым высвобождением указывает, что активный агент доставляется в одной или более дозах, которые колеблются между максимальной дозой и минимальной дозой в течение определенного периода времени. Это может быть представлено профилем высвобождения дозы, имеющим один или несколько отдельных пиков или впадин. Однако два или более прерывистых высвобождения могут создавать перекрывающийся общий или составной профиль высвобождения, который, по-видимому, является или эффективно является постоянным. Когда осуществляется два прерывистых высвобождения, то в промежутках может быть период, когда высвобождение не осуществляется, или такого периода может не быть. Обычно прерывистое высвобождение приводит к высвобождению практически всего активного агента в течение примерно 60 мин или быстрее.

Состав с пролонгированным высвобождением обеспечивает либо высвобождение активного агента в пределах целевого диапазона дозы в течение относительно длительного периода, либо уровень лекарственного средства в плазме в пределах целевого диапазона дозы в течение относительно длительного периода, без учета конкретного механизма или характера высвобождения, например замедленное, прерывистое или постоянное высвобождение.

Профиль высвобождения для перорально вводимого лекарственного средства указывает способ и

время, характеризующих то, как указанный состав высвобождает или доставляет активный агент в желудок, кишечник и т.д. после введения. Известны различные методы для оценки высвобождения лекарственного средства и получения профилей высвобождения, включая тесты *in vitro*, которые моделируют поведение состава *in vivo* и которые включают в себя тест на растворения согласно фармакопее США для твердых дозированных форм с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением.

Профили высвобождения лекарственного средства отличаются от профилей в плазме. Профиль в плазме указывает дозу или уровень активного агента в кровотоке млекопитающего, например пациента, получающего состав лекарственного средства. Когда активный агент высвобождается из состава, например, в кишечник, можно определить количество активного агента, присутствующего в кровотоке, в течение времени.

Профиль высвобождения лекарственного средства может быть разработан так, чтобы получать требуемый или целевой профиль в плазме, и профиль в плазме может имитировать профиль высвобождения. Например, ожидается, что замедленное высвобождение активного агента приведет к устойчивой дозе в плазме, и ожидается, что прерывистое высвобождение будет давать прерывистый профиль в плазме (с пиками и впадинами), но это не обязательно так. Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) активного агента в кровотоке (его скорость разложения) может быть таким, чтобы прерывистый профиль доставки будет давать замедленный или непрерывный профиль в плазме. Другие факторы тоже могут оказывать влияние, такие как биоабсорбция, биодоступность и эффект первого прохождения. Профиль в плазме, создаваемый определенным профилем высвобождения активного агента, также может варьироваться от пациента к пациенту.

Характеристики биодоступности известны в данной области техники и включают площадь под кривой концентрации в плазме от времени (AUC), максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ) и время до достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ).

AUC - это площадь под кривой концентрации в плазме от времени, и эта величина характеризует количество лекарственного средства, абсорбированного после введения одной дозы лекарственного средства (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Editor Gennaro 2000, p. 999).

$C_{max}$  - это максимальная концентрация в плазме, достигнутая после перорального введения препарата (Remington, p. 999). Пероральное введение лекарственного средства приводит к одному значению  $C_{max}$ , но может привести к более чем одной пиковой концентрации в плазме, например, после введения препарата с прерывистой дозой.

$T_{max}$  - это время, необходимое для достижения  $C_{max}$  после перорального введения лекарственного средства, оно связано со скоростью поглощения активного вещества (Remington, p. 999).

Термины "повышающий растворимость полимер" или "ингибирующий кристаллизацию полимер" относятся к водорастворимому полимеру, способному в соответствующих концентрациях образовывать твердую дисперсию, как определено в настоящем документе, слабоосновного меклизина в повышающем растворимость полимере, например, при растворении сначала как лекарственного средства, так и полимера в одной системе растворителей с последующим удалением растворителя в соответствующих условиях. Слабоосновное лекарственное средство поддерживают, по существу, в виде молекулярной дисперсии или в аморфной форме при хранении, транспортировке и коммерческом распространении композиции, содержащей твердую дисперсию полимера, усиливающего растворимость, и слабоосновного лекарственного средства.

Покрытие "с контролируемым высвобождением" охватывает покрытия, которые отсрочивают, замедляют, предотвращают и/или иным образом продлевают высвобождение лекарственного средства из частицы с покрытием с контролируемым высвобождением. Термин "с контролируемым высвобождением" включает в себя "с устойчивым высвобождением", "с отсроченным высвобождением" и "с прерывистым высвобождением, рассчитанным по времени", таким образом, "покрытие с контролируемым высвобождением" охватывает покрытие с устойчивым высвобождением, покрытие с прерывистым высвобождением, рассчитанным по времени или покрытие "с задержкой".

"Энтеросолюбильный полимер" относится к чувствительному к pH полимеру, который устойчив к воздействию желудочного сока (т.е. относительно нерастворим при низких уровнях pH, характерных для желудка), но при этом растворяется при более высоких уровнях pH, характерных для кишечного тракта.

"С немедленным высвобождением" в отношении фармацевтической композиции, которая может представлять собой лекарственную форму или компонент лекарственной формы, относится к фармацевтической композиции, которая высвобождает примерно 50% или более активного агента, в другом варианте реализации настоящего изобретения более примерно 75% активного агента, в другом варианте реализации настоящего изобретения более примерно 90% активного агента, а в других вариантах реализации настоящего изобретения более примерно 95% активного агента в течение примерно 1 ч после введения указанной лекарственной формы. Этот термин также может относиться к фармацевтическим композициям, в которых относительно быстрое высвобождение активного агента происходит после задержки, в течение которой не происходит высвобождение активного агента или происходит небольшое высвобождение.

"Шарик с немедленным высвобождением (IR)" или "частица с немедленным высвобождением" в

широком смысле относится к шарик или частице, содержащим активный агент, которые обладают свойствами "немедленного высвобождения" по отношению к активному агенту.

"Шарик с замедленным высвобождением (SR)" или "частица с замедленным высвобождением" в широком смысле относится к шарик или частице, содержащим покрытие SR, расположенное над активным ядром.

"Покрытие с задержкой" или "покрытие с прерывистым высвобождением, рассчитанным по времени" (TRP) относится к покрытию с контролируемым высвобождением, в котором сочетаются нерастворимые в воде и энтеросолюбильные полимеры; покрытие TPR само по себе обеспечивает прерывистое немедленное высвобождение активного агента после задержки в течение заданного времени. Шарик с замедленным высвобождением, рассчитанным по времени (TSR) с покрытием TPR, расположенным над барьерным покрытием (покрытие SR), обеспечивает устойчивый профиль высвобождения активного агента после задержки в течение заданного времени.

"Шарик с замедленным высвобождением (DR)" или "частица с замедленным высвобождением" в широком смысле относится к ядру, содержащему активный агент. Покрытие DR относится к покрытию с контролируемым высвобождением, содержащему энтеросолюбильный полимер, необязательно в сочетании с пластификатором.

"Шарик с контролируемым высвобождением (CR)" или "частица с контролируемым высвобождением" в широком смысле относится к ядру, содержащему активный агент, с внутренним покрытием SR, необязательно с внешним покрытием DR или TPR, или с внутренним покрытием TPR с внешним покрытием DR.

"Время задержки" относится к периоду времени, когда менее 10% активного агента высвобождается из фармацевтической композиции после приема указанной композиции или лекарственной формы, содержащей композицию, или после воздействия указанной композиции или лекарственной формы, содержащей композицию, в смоделированную биологическую жидкость (жидкости), например, при оценке с помощью аппарата согласно фармакопее США с использованием двухстадийной среды для растворения (первые 2 ч в 700 мл 0,1N HCl при 37°C с последующим тестированием на растворение при pH 6,8, при добавлении 200 мл модификатора pH).

"Нанесенный поверх", например, в отношении покрытия поверх подложки, относится к относительному расположению, например, покрытия по отношению к подложке, но не требует, чтобы покрытие находилось в прямом контакте с подложкой. Например, первое покрытие, "нанесенное поверх" подложки, может находиться в непосредственном контакте с подложкой, или между первым покрытием и подложкой могут быть расположены один или более промежуточных материалов или покрытий. Например, покрытие SR, нанесенное поверх ядра, содержащего активный агент, может относиться к покрытию SR, нанесенному непосредственно поверх ядра, содержащего активный агент, или кристалла кислоты или ядром, содержащим кислоту, или может относиться к покрытию SR, нанесенному на предохраняющее защитное покрытие на ядре, содержащем активный агент.

"Изолирующий слой" или "предохраняющий защитный слой" относится к защитной мембране, нанесенной поверх частицы ядра, содержащей активный агент, или функционального полимерного покрытия, защищающего частицу от трения и истирания во время обработки и/или минимизирующего статическое электричество во время обработки.

"Таблетка, распадающаяся в полости рта" или "ODT" относится к таблетке, которая быстро разлагается в полости рта после приема без жевания. Скорость распада может изменяться, но она быстрее, чем скорость распада обычных твердых лекарственных форм (например, таблеток или капсул), которые предназначены для проглатывания сразу после введения, или быстрее, чем скорость распада жевательных твердых лекарственных форм, при испытании, например, методом <701> согласно Фармакопее США.

Термин "по существу, распадается" относится к уровню распада, составляющему по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90% или примерно 100%. "Распад" отличается от "растворения"; "распад" относится к разрушению или потере структурной когезии, например, частиц, составляющих таблетку, тогда как "растворение" относится к солиubilизации твердого вещества в жидкости, например, к солиubilизации лекарственного средства в растворителях или желудочном соке.

"Нерастворимый в воде полимер" представляет собой полимер, который нерастворим или очень умеренно растворим в водных средах, независимо от pH или в широком диапазоне pH (например, от pH от 0 до 14). Полимер, который набухает, но не растворяется в водных средах, может быть "нерастворимым в воде".

"Водорастворимый полимер" представляет собой полимер, который является растворимым, т.е. его значительное количество растворяется в водных средах независимо от pH.

"Энтеросолюбильный полимер" представляет собой полимер, который является растворимым (т.е. его значительное количество растворяется) в кишечных условиях; т.е. в водных средах в нейтральных и щелочных условиях, и не растворимым в кислых условиях (т.е. при низком pH).

"Противоположный по растворимости в кишечнике полимер" или "растворимый в желудке поли-

мер" относится к полимеру, который растворим в кислотных условиях и нерастворим в нейтральных и щелочных условиях.

Если не указано иное, количество различных покрытий или слоев, описанных в настоящем документе ("масса покрытия"), выражается как процентное увеличение массы частиц или гранул, обеспечиваемое высушенным покрытием, относительно начальной массы частиц или шариков до нанесения покрытия. Таким образом, масса покрытия 10% относится к высушенному покрытию, которое увеличивает массу частицы на 10%.

Биоэквивалентность - это отсутствие значительных различий в скорости и степени абсорбции активного ингредиента при введении в той же дозе в аналогичных условиях. Биоэквивалентность можно измерить по фармакокинетическим параметрам, например, AUC и  $C_{max}$ .

Один вариант реализации настоящего изобретения представляет собой состав для перорального применения, содержащий состав с модифицированным высвобождением (MR). В этом варианте реализации настоящего изобретения единичная лекарственная форма содержит лекарственную форму с немедленным высвобождением (IR) и лекарственную форму с пролонгированным высвобождением (XR). В настоящем документе лекарственная форма с немедленным высвобождением высвобождает активный агент сразу же после введения. В настоящем документе лекарственная форма с пролонгированным высвобождением включает в себя формы с отсроченным высвобождением, с рассчитанным по времени высвобождением, с контролируемым высвобождением или с замедленным высвобождением. В настоящем документе лекарственная форма с пролонгированным высвобождением высвобождает активный агент с определенной скоростью с течением времени с поддержанием постоянной концентрации лекарственного средства в течение определенного периода времени с минимальными побочными эффектами. Составы с пролонгированным высвобождением можно получать с различными составами, которые описаны ниже в иллюстративных, но не ограничивающих примерах, включая конъюгаты полимеров с активным агентом и липосомные составы активного агента.

Система доставки может содержать ядро, зерно или матрицу, которые могут быть загружены или не загружены активным агентом, и один или более слоев покрытия, содержащих активный агент и/или содержащий слой с такими характеристиками высвобождения, которые контролируют характеристики начала высвобождения и высвобождения активного агента. Ядро, зерно или матрицу можно приготовить или приобрести коммерчески. В качестве всего одного примера может присутствовать ядро из сахара или микрокристаллической целлюлозы с гидрофильной матрицей, изготовленной, например, из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), поли(этиленоксида), поливинилового спирта, ксантановой камеди, карбомера, каррагинана, зооглана и т.д.

Слои покрытия могут обеспечивать немедленное высвобождение, отсроченное прерывистое высвобождение или замедленное высвобождение. Немедленное высвобождение активного агента из слоя с немедленным высвобождением может осуществляться, например, за счет применения очень тонкого слоя или покрытия, через которое может быстро проникать желудочный сок, что способствует быстрому выщелачиванию активного агента; или за счет включения активного агента в смесь, которая содержит поддерживающее связующее или другой инертный материал, который легко растворяется и высвобождает активный агент в желудочный сок; или за счет применения поддерживающего связующего или другого инертного материала, который быстро разрушается при контакте с желудочным соком, причем как материал, так и активный агент быстро диспергируются в желудочном соке в виде мелких частиц. Такие быстрорастворяющиеся и диспергирующиеся материалы включают, например, лактозу и микрокристаллическую целлюлозу. Гидроксипропилметилцеллюлоза является примером суспендирующего агента и связующего.

Энтеросолюбильные покрытия для компонента с отсроченным прерывистым высвобождением могут быть pH-зависимыми или pH-независимыми. Энтеросолюбильные покрытия для компонента с замедленным высвобождением являются pH-зависимыми. pH-зависимое покрытие активируется с высвобождением лекарственного средства в пределах известного диапазона значений pH, который обычно соответствует значению в той среде, где требуется отсроченное высвобождение. Типичные pH-зависимые покрытия включают ацетатфталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетата фталат, карбоксиметилэтилцеллюлозу, сополимеризованные метакриловую кислоту/метилвые эфиры метакриловой кислоты, такие как, например, материалы, известные под торговыми наименованиями EUDRAGIT® L12.5, L100 или EUDRAGIT® S12.5, S100 или аналогичные соединения, применяемые для получения энтеросолюбильных покрытий. Можно также применять водные коллоидные полимерные дисперсии или повторные дисперсии, например EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, EUDRAGIT® состав 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D и 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical).

Примеры коммерчески доступных фармацевтических составов с применением энтеросолюбильной системы в виде покрытия или слоя с предотвращением растворения активного вещества в желудке включают CYMBALTA® (дулоксетин HCl, Lilly Indianapolis IN), NEXIUM® (эзомепразол, AstraZeneca LP),

ACIPHEX® (рабепразол натрия, Eisai Inc. и Ortho-Mc-Neil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.), ASACOL® HD (месаламин, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc.), LIALDA® (месаламин, Shire US), PENTASA® (месаламин, Shire US), ENTECORT® EC (капсулы будесонида, AstraZeneca), LAMICTAL® XR (таблетки ламотриджина, GlaxoSmithKline), KAPIDEX® (декслансопразол, Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.), CREON® (капсулы панкреатина, Solvay SA), ULTRASE® (капсулы панкрелипазы, Axcan Pharma US), PROTONIX® (пантопразол, Pfizer) DEPAKOTE® (вальпроат натрия, Abbott Laboratories), PRIL-OSEC® (омепразол, AstraZeneca), PREVACID® (лансопразол, Novartis Consumer Health), ARTHOTEC® (диклофенак натрия, Pfizer); STAVZOR® (вальпроевая кислота, Noven Therapeutics), TRILIPXI 4 (капсулы с замедленным высвобождением фенофибриновой кислоты, Abbott Laboratories) и VIDEX® EC (диданозин, Bristol-Myers Squibb).

В фармацевтической композиции, устойчивой к спирту, применяют "агент для защиты от спирта" для предотвращения или замедления вызванного этанолом "сброса" активного агента из лекарственной формы, что может вызвать у пациента высвобождение слишком высокой дозы домперидона или дейтерированного домперидона, что может привести к увеличению  $C_{max}$ , что в свою очередь может привести к удлинению интервала QT. Устойчивая к спирту композиция предотвращает сброс дозы и снимает упомянутую проблему с безопасностью. Агент для защиты от спирта может представлять собой один материал, например полимер, или комбинацию материалов, например комбинацию полимеров, в растворе вспомогательного вещества. Агент для защиты от спирта осаждают в слое или покрытии, или в альтернативных вариантах реализации настоящего изобретения он находится в форме матрицы. Агенты для защиты от спирта включают, но не ограничиваются ими, органический ацетатфталат целлюлозы, сополимеры метакрилата аммония, сополимеры метакрилатного эфира, сополимеры метакриловой кислоты, природные и синтетические крахмалы, полиалкиленоксиды и натуральные и синтетические целлюлозы, включая модифицированные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксиметилцеллюлоза (HMC), метилцеллюлоза (MC), гидроксипропилцеллюлоза (HEC) и карбоксиметилцеллюлоза (CMC), воски, такие как воски насекомых и воски животного происхождения, растительные воски, минеральные воски, нефтяные воски и синтетические воски. В одном варианте реализации настоящего изобретения агент для защиты от спирта представляет собой органический ацетатфталат целлюлозы Eastman C-A-P® или Cellacéfate, NF (Eastman Chemical Company, Kingsport, TN, США). Агент для защиты от спирта может присутствовать в составе в количестве, достаточном для придания устойчивости к спирту при данной концентрации этанола, например указанный агент может быть добавлен в количестве 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 и 500% от увеличения массы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения композиция активного агента содержит множество CR и IR частиц, где каждая CR частица содержит ядро, покрытое слоем нерастворимого в воде полимера, за которым следует слой покрытия, содержащий энтеросолюбильный полимер, необязательно в комбинации с нерастворимым в воде полимером, где указанное ядро содержит домперидон и фармацевтически приемлемое полимерное связующее, а затем первый слой покрытия, содержащий нерастворимый в воде полимер, необязательно в комбинации с водорастворимым полимером и необязательное второе покрытие из энтеросолюбильного полимера, необязательно в сочетании с нерастворимым в воде полимером.

Один вариант реализации настоящего изобретения содержит множество CR частиц и IR частиц. Частица CR содержит ядро, покрытое слоем нерастворимого в воде полимера, а затем слой покрытия, содержащий энтеросолюбильный полимер, необязательно в комбинации с нерастворимым в воде полимером; при этом указанное ядро содержит активный агент и фармацевтически приемлемую органическую кислоту (например, фумаровую кислоту), отделенные друг от друга, по меньшей мере, слоем SR. Каждая IR частица содержит активный агент в комбинации с подходящими вспомогательными веществами. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиция содержит активный агент и по меньшей мере одну улучшающую растворимость органическую кислоту, которая способна создавать микроокружение с кислотным pH в шарике с покрытием для сольюбилизации активного агента до его высвобождения во враждебную с точки зрения pH среду кишечного тракта, где лекарственное средство практически нерастворимо.

В одном варианте реализации настоящего изобретения частицы CR содержат инертное ядро (например, сферу из сахара, сферу из целлюлозы и т.д.), последовательно покрытое фармацевтически приемлемой органической кислотой (например, янтарной кислотой) и фармацевтически приемлемым связующим веществом (например, гидроксипропилцеллюлозой); SR слой (например, содержащий фармацевтически приемлемый нерастворимый в воде полимер, такой как этилцеллюлоза, необязательно пластифицированный фармацевтически приемлемым пластификатором, таким как триэтилцитрат или полиэтиленгликоль); слой с активным агентом, и фармацевтически приемлемое связующее (например, повидон); необязательный изолирующий слой (например, содержащий водорастворимый полимер, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза); и SR слой, содержащий нерастворимый в воде полимер, такой как этилцеллюлоза (EC-10), и энтеросолюбильный полимер, такой как фталат гипромеллозы, HP-55 и необя-

зательно фармацевтически приемлемый пластификатор, такой как триэтилцитрат (ТЕС).

pH-независимое покрытие содержит материалы, восприимчивые к ферментативной активации азоредуктаз кишечных бактерий (например, азополимеры) или материалы, восприимчивые к разложению полисахаридазами в толстой кишке (природные полисахариды). Неограничивающие примеры азополимеров включают сополимеры 2-гидроксиэтилметакрилата (HEMA) и метилметакрилата (MMA). Неограничивающие примеры природных полисахаридов включают амилозу, хитозан, хондроитин, декстран и ксилан.

"Энтеросолюбильный полимер" представляет собой полимер, имеющий среднюю молекулярную массу (MW) по эквивалентной массе полистирола, равную примерно от 50000 до 150000, и содержащий карбоксильные группы, которые остаются нерастворимыми при pH ниже примерно 4 (диапазон pH в желудке), но ионизируются, приводя к растворению полимера, при pH выше примерно 5,0 (диапазон pH в кишечнике). Энтеросолюбильный полимер может быть пленкообразующим, например, ацетатфталат целлюлозы (С-А-Р), ацетат-тримеллитат целлюлозы (С-А-Т), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) и поливинил ацетатфталат (PVAP). Молекулярная масса HPMCP может составлять от 80000 до 110000 или от 95000 до 100000. Молекулярная масса С-А-Р может составлять от 55000 до 75000 или от 68000 до 80000.

Компонент с замедленным высвобождением может содержать покрытия с замедленным высвобождением, матрицы с замедленным высвобождением и осмотические системы с замедленным высвобождением. Покрытия с замедленным высвобождением можно получать с применением нерастворимого в воде полимера, комбинации нерастворимых в воде полимеров или комбинации нерастворимых в воде и водорастворимых полимеров. Для матрицы с замедленным высвобождением можно применять обычные полимеры с замедленным высвобождением, известные специалистам в данной области техники.

Типичные покрытия с замедленным высвобождением включают поливинилацетат, ацетат целлюлозы, ацетатбутират целлюлозы, пропионат ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, жирные кислоты и их сложные эфиры, алкиловые спирты, воски, зеин (проламин из кукурузы) и водные полимерные дисперсии, такие как EUDRAGIT® RS и RL30D, EUDRAGIT® NE30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, KOLLICOAT® SR3 0D и ацетатцеллюлозный латекс.

Пеллеты или шарики можно изготавливать из любых фармацевтически приемлемых материалов, основываясь на совместимости с активным агентом и физико-химических свойствах пеллет или шариков.

Связующие включают производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидона/винилацетата и т.д.

Дезинтегрирующие агенты включают кукурузный крахмал, прежелатинированный крахмал, поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу (AC-DI-SOL®), крахмалгликолят натрия (EXPLOTAB®), поперечно-сшитый поливинилпирролидон (PLASDONE XL®) и т.д.

Наполнители включают лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, декстран, крахмалы, сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.д.

Поверхностно-активные вещества включают лаурилсульфат натрия, моноолеат сорбитана, полиоксисиэтилensorбитана моноолеат, соли желчных кислот, глицерилмоноостеарат, линию PLURONIC® (BASF) и т.д.

Солюбилизаторы включают лимонную кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, глутаровую кислоту, бикарбонат натрия, карбонат натрия и т.д.

Стабилизаторы включают антиоксиданты, буферы, кислоты и т.д.

Приведенные ниже данные иллюстрируют примерные способы получения, без ограничений.

Ядро можно получать при помощи экструзии-сферонизации, грануляции с высоким усилием сдвига, наложением раствора или суспензии.

При экструзии-сферонизации активный агент и другие добавки гранулируют при добавлении связующего раствора. Влажную массу пропускают через экструдер, оборудованный экраном определенного размера. Экструдатам придают сферическую форму при помощи марумерайзера. Полученные пеллеты сушат и просеивают.

При грануляции с высоким усилием сдвига активный агент и другие добавки смешивают в сухом состоянии, затем указанную смесь смачивают за счет добавления раствора связующего в грануляторе с высоким усилием сдвига/смесителе. После смачивания гранулы соединяют в общую массу при помощи комбинированных действий смешивания и измельчения. Полученные гранулы сушат и просеивают.

При наложении раствора или суспензии раствор или дисперсию лекарственного средства со связующим или без него распыляют на исходные зерна с определенным размером частиц в процессоре с псевдооживленным слоем или при помощи другого подходящего оборудования, покрывая таким образом

поверхность исходных зерен активным агентом. Пеллеты, загруженные активным агентом, сушат.

Частицы ядра имеют диаметр от примерно 50 до 1500 мкм, предпочтительно 100-800 мкм. На частицы ядра можно наносить чередующуюся последовательность слоев покрытия в устройстве с псевдооживленным слоем. Ядро можно покрывать непосредственно слоем или слоями активного агента и/или активный агент может быть включен в материал ядра. Разделительный или защитный слой можно добавлять поверх слоя, содержащего активный агент и/или между слоями с активным агентом. На поверхность ядра, загруженного активным агентом, можно наносить разделительный или защитный слой, а затем энтеросолюбильный слой с отсроченным прерывистым высвобождением или замедленным высвобождением. К энтеросолюбильному слою с отсроченным прерывистым высвобождением или замедленным высвобождением также можно добавлять другой слой активного агента для доставки начальной дозы. Слой защитного покрытия можно наносить непосредственно снаружи ядра, содержащего активный агент, или ядра, на которое нанесен слой активного агента, с помощью обычных технологий нанесения покрытия, применяемых в данной области техники, таких как нанесение покрытия в дражировочном котле или нанесение покрытия в псевдооживленном слое, с применением растворов полимеров в воде или в подходящих органических растворителях, или водных дисперсий полимеров. Материалы, подходящие для защитного слоя, включают производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидона/винилацета, водные дисперсии этилцеллюлозы (AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT® RL 30D, OPADRY®, ацетат целлюлозы, ацетат бутират целлюлозы, ацетат пропионат целлюлозы, этилцеллюлоза, жирные кислоты и их эфиры, воски, зеин и водные дисперсии полимеров, такие как EUDRAGIT® RS и RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, и/или ацетатцеллюлозный латекс, отдельно или в комбинации с гидрофильными полимерами, такими как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (KLUCEL®, Hercules Corp.), гидроксипропилметилцеллюлоза (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), поливинилпирролидон и т.д. Уровни покрытия составляют от примерно 1 до примерно 6 мас.%, предпочтительно от примерно 2 до примерно 4 мас.%.

Слой энтеросолюбильного покрытия с отсроченным прерывистым или замедленным высвобождением наносят на ядро с защитным покрытием или без него обычными способами для нанесения покрытия, известными в данной области техники, например, нанесение покрытия в дражировочном котле или нанесение покрытия в псевдооживленном слое, с применением растворов полимеров в воде или в подходящих органических растворителях, или с применением водных дисперсий полимеров. Подходящие покрытия известны в данной области техники, например коммерчески доступные pH-чувствительные полимеры, предотвращающие высвобождение активного агента в кислой среде желудка (pH <4,5), но обеспечивающие высвобождение и доступность активного агента тогда, когда pH-чувствительный слой растворяется при более высоком pH, после определенного времени задержки или после прохождения через желудок. Энтеросолюбильные полимеры для компонента с отсроченным прерывистым высвобождением и компонента с замедленным высвобождением включают, например, ацетатфталат целлюлозы, ацетаттримеллитат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетата фталат, карбоксиметилэтилцеллюлозу, сополимеризованные метакриловую кислоту/метиловые эфиры метакриловой кислоты, такие как, например, материалы, известные под торговыми наименованиями EUDRAGIT® L12.5, L100 или EUDRAGIT® S12.5, S100 или аналогичные соединения, применяемые для получения энтеросолюбильных покрытий. Можно также применять водные коллоидные полимерные дисперсии или повторные дисперсии, например, EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, EUDRAGIT® состав 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D и 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical).

Энтеросолюбильные полимеры с отсроченным прерывистым или замедленным высвобождением можно модифицировать путем смешивания с другими известными продуктами для покрытия, которые не чувствительны к pH, например, с нейтральными эфирами метакриловой кислоты с небольшим количеством хлорида триметиламмонийэтил метакрилата, коммерчески доступного под наименованиями EUDRAGIT® RS и EUDRAGIT® RL; нейтральной дисперсией сложного эфира без каких-либо функциональных групп, коммерчески доступную под наименованием EUDRAGIT® NE30D; и другими продуктами для покрытий, не чувствительными к pH.

Модифицирующий компонент защитного слоя, нанесенного на слой энтеросолюбильного покрытия с отсроченным прерывистым или замедленным высвобождением, может содержать слой, представляющий собой барьер для проникновения воды (полупроницаемый полимер), который можно наносить последовательно после энтеросолюбильного покрытия для того, чтобы уменьшить скорость проникновения воды через слой энтеросолюбильного покрытия и таким образом увеличить время задержки активного высвобождения. Покрытие выполняется так, как описано выше.

При необходимости можно наносить слой защитного покрытия или цветового защитного покрытия. OPADRY®, OPADRY II® (COLORCON®) и соответствующие цветные и бесцветные марки COLORCON® могут предотвратить липкость пеллет и обеспечить цвет продукта. В одном варианте реализации настоящего изобретения защитное или цветовое покрытие находится в пределах от 1 до 6 мас.%, пред-

почтительно от примерно 2 до примерно 3 мас.%. Также можно применять тальк.

Компоненты можно включать в состав защитного покрытия, например, для облегчения высвобождения и обеспечения еще более быстрого высвобождения. Такие компоненты включают, например, пластификаторы, включая ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилсебакат, триацетин, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль и т.д.; смазывающие вещества, включая тальк, коллоидную двуокись кремния, стеарат магния, стеарат кальция, диоксид титана, силикат магния и т.д.

Композицию можно помещать в твердые желатиновые капсулы отдельно или с дополнительными вспомогательными веществами. Композицию можно помещать в таблетку, например, путем включения в матрицу таблетки, которая быстро диспергирует частицы после приема внутрь. Для предотвращения разрушения частиц в процессе таблетирования требуется наполнитель/связующее, например микрокристаллическая целлюлоза (AVICEL®), соевый полисахарид (EMCOSOY®), прежелатинированные крахмалы (STARCH® 1500, NATIONAL® 1551) и полиэтиленгликоли (CARBOWAX®), присутствующие в диапазоне от примерно 5 до примерно 75 мас.%, предпочтительно в диапазоне от примерно 25 до примерно 50 мас.%.

Вспомогательные вещества обычно включают, но не ограничиваются ими, один или более инертных наполнителей, включая микрокристаллическую целлюлозу, соевые полисахариды, двухосновный фосфат кальция дигидрата, сульфат кальция, лактозу, сахарозу, сорбит и т.д.; один или более материалов, которые обеспечивают текучесть порошков, включая высокодисперсный диоксид кремния, силикагель, стеарат магния, стеарат кальция и т.д.; один или более смазывающих веществ для обеспечения надлежащего таблетирования, включая полиэтиленгликоль, лейцин, глицерилбегенат, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, гидрогенизированное растительное масло и т.д., находящиеся в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 10 мас.%, предпочтительно в диапазоне от примерно 0,3 до примерно 3,0 мас.%.

Для диспергирования шариков после приема таблетки добавляют разрыхлители. Разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (AC-DI-SOL®), крахмалгликолят натрия (EXPLOTAB®, PRIMOJEL®), поперечно-сшитый поливинилполипирролидон (PLASDONE-XL®) и т.д., присутствующие в диапазоне от примерно 3 до примерно 15 мас.%, предпочтительно в диапазоне от примерно 5 до примерно 10 мас.%.

В одном варианте реализации настоящего изобретения таблетки получают из частиц, которые вводят в блендер с AVICEL®, разрыхлителями и смазывающим веществом, перемешивают в течение определенного времени (минут) с получением гомогенной смеси, которую затем помещают в лоток таблеточного пресса, при помощи которого прессуют таблетки. Используемая сила сжатия достаточна для получения таблетки, но не достаточна, чтобы разрушить шарики или покрытия.

Таблетка может состоять из трех слоев, где компонент с немедленным высвобождением смешивают в сухом состоянии, а компоненты с отсроченным прерывистым высвобождением и компоненты с замедленным высвобождением подвергают влажной грануляции. Затем формируют таблетку при помощи однослойного или трехслойного сжатия. При растворении слоев каждый компонент высвобождается и действует соответственно: например, частицы с немедленным высвобождением обеспечивают немедленное высвобождение, частицы с отсроченным прерывистым высвобождением обеспечивают отсроченное прерывистое высвобождение, а частицы с замедленным высвобождением обеспечивают замедленное высвобождение после времени задержки.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой состав домперидона или дейтерированного домперидона для перорального введения, который содержит в единичной дозированной форме как форму с немедленным высвобождением, так и форму с пролонгированным высвобождением. Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой состав домперидона или дейтерированного домперидона для перорального введения, который содержит в единичной дозированной форме как форму с немедленным высвобождением, так и форму с пролонгированным высвобождением.

Лекарственная форма домперидона или дейтерированного домперидона, которая сочетает в себе как состав с немедленным высвобождением 10 мг, в пределах от 5 до 20 мг, так и состав с пролонгированным высвобождением 20 мг, в пределах от 10 до 80 мг, обеспечивает доставку агента пациенту непрерывно в течение примерно 12-часового периода. Состав с такой дозой обеспечивает терапию в течение 12 ч за счет введения пациенту одной дозы, обеспечивая удобство для пациента и пролонгированную терапию, например, пациент может спокойно спать всю ночь, или работать полный рабочий день, или иметь целый день отдыха и т.д. без проявления симптомов.

В вариантах реализации настоящего изобретения состав согласно настоящему изобретению содержит часть композиции или компонент с немедленным высвобождением (IR) и часть композиции или компонент с пролонгированным высвобождением (XR) или их комбинации. Часть с немедленным высвобождением обеспечивает доставку 100% дозы с немедленным высвобождением менее чем за час, а часть с пролонгированным высвобождением обеспечивает дозу с пролонгированным высвобождением в течение 12 ч.



Типичный профиль растворения домперидона, также называемый профилем высвобождения, показан на фиг. 2. Процент высвобождения лекарственного средства приближается к 100% в течение 1 ч или менее из части системы доставки с немедленным высвобождением и примерно 100% в течение 12 ч или менее из части системы доставки с пролонгированным высвобождением. На фиг. 3 схематически приведена модель концентрации домперидона в плазме, где концентрация лекарственного средства в плазме из части с немедленным высвобождением достигает пика примерно в два раза выше концентрации в то время, когда лекарственное средство из части с пролонгированным высвобождением достигает плато примерно в половину от концентрации из части с немедленным высвобождением.

В одном варианте реализации настоящего изобретения активный агент можно вводить ректально. Ректальное введение активного вещества может составлять 10-20 мг три раза в сутки. Ректальное введение можно производить при помощи состава суппозитория. В одном варианте реализации настоящего изобретения состав вводят ректально, например, при помощи суппозитория.

Композиция может быть в виде различных форм доставки или систем доставки. Можно применять следующие составы, которые являются примерными и не ограничивают объем настоящего изобретения. Пероральные составы включают таблетку, капсулу, саше, мягкий гель, жидкость, гель, пластырь, пленку, порошок, гранулу, гель, пульсирующее высвобождение, ядро-оболочку, форму с отсроченным пролонгированным высвобождением, лекарственную форму с полосами, форму с замедленным высвобождением, капсулу с таблетками, капсуловидные таблетки с гранулами, слоистую таблетку и т.д., включая их комбинации, например капсулы с таблетками, капсуловидные таблетки с гранулами, слоистые таблетки и т.д. с активным агентом и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Состав таблетки известен специалисту в данной области техники. Таблетка может иметь любую форму или размер, подходящие для перорального введения, например круглую, эллиптическую и т.д. В одном варианте реализации настоящего изобретения таблетка может быть с немедленным высвобождением (IR) или с пролонгированным высвобождением (XR), или с их комбинацией. Таблетка может представлять собой двухслойную таблетку, содержащую слои IR и XR, смежные друг с другом (фиг. 4); трехслойную таблетку, содержащую как IR, так и XR-слои, разделенные фармацевтически приемлемым буферным слоем (фиг. 5); или таблетку XR, содержащую активный агент в матричном слое и покрытую IR слоем активного агента (фиг. 6).

Композицию можно также обеспечивать в других формах для доставки, например, в виде капсулы, содержащей IR таблетку, разделительную пробку и таблетку XR в осмотической системе доставки лекарственного средства для контролируемой доставки композиции в течение 12 ч (фиг. 7); в виде капсулы, содержащей IR гранулы и XR шарики, смешанные в соответствующих соотношениях (фиг. 8); в виде капсулы, содержащей IR мини-таблетки, смешанные с XR мини-таблетками (фиг. 9); в виде капсулы, содержащей IR гранулы и XR гранулы, покрытые полимерами с пролонгированным высвобождением (фиг. 10); в виде капсулы, содержащей XR шарики, которые покрыты IR слоем (фиг. 11) и т.д. Другие формы для доставки активного вещества могут представлять собой прессованную таблетку, содержащую IR гранулы и шарики с XR покрытием, которые встроены в указанную таблетку (фиг. 12); прессованную таблетку, содержащую XR таблетку, встроенную в IR таблетку (фиг. 13); или XR таблетку, суспендированную в жидком растворе лекарственного средства с немедленным высвобождением в капсуле (фиг. 14).

Другая форма доставки - это саше. Саше может содержать смесь гранул или шариков IR и XR (фиг. 15) или может содержать смесь шипучих IR гранул и XR гранул с покрытием (фиг. 16).

Другие системы с немедленным, пролонгированным или замедленным, модифицированным и отсроченным прерывистым высвобождением описаны в каждом из следующих источников: публикации США 2005/0095295, 2005/0106247 и 2007/0264323 и патентах США №№ 6126969 и 8211465. В качестве одного примера: в публикации США 2005/0106247 описано лекарственное средство (циклобензаприна гидрохлорид) в виде частиц с пролонгированным высвобождением, таких как шарики, пеллеты, гранулы и т. д., с покрытием с пролонгированным высвобождением, содержащим нерастворимый в воде полимер и/или водорастворимый полимер, и некоторые из частиц заключены в желатиновую капсулу. В качестве другого примера в публикации США 2007/0264323 описаны системы доставки лекарственного средства (ADDERALL®), такие как шарики в капсулах, таблетках или саше, содержащие слои покрытия, компоненты с отсроченным прерывистым высвобождением, составы с немедленным высвобождением, составы с промежуточным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением и капсулы с контролируемым высвобождением. В патенте США № 6126969 описаны системы доставки лекарственного средства (ацетаминофен), такие как комбинация частиц с покрытием и без покрытия для лекарственной формы с немедленным/пролонгированным высвобождением. В патенте США № 8211465 описаны лекарственные формы для начального высвобождения лекарственного средства (НПВС, такого как ибупрофен) и второе замедленное высвобождение того же самого лекарственного средства. Осмотическая система доставки описана в Patra et al. *Osmotic Drug Delivery Systems: Basis and Design Approaches, Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*, 7 (2013) 1-12.

Активное ядро лекарственной формы может представлять собой инертную частицу или кристалл

кислотного или щелочного буфера, на которые нанесен пленкообразующий состав, содержащий лекарственное средство. В одном варианте реализации настоящего изобретения водорастворимая пленкообразующая композиция образует водорастворимую/диспергируемую частицу. В качестве альтернативы активный агент может быть получен гранулированием и измельчением и/или экструзией и сферонизацией полимерной композиции, содержащей активный агент. Количество активного агента в ядре зависит от требуемой дозы и обычно варьируется от примерно 5 до 60 мас.%. Полимерное покрытие на активном ядре обычно будет составлять от примерно 4 до 20% в расчете на массу частицы с покрытием, в зависимости от типа требуемого профиля высвобождения и/или выбранных полимеров и растворителей для покрытия. Специалисты в данной области техники могут выбрать количество активного агента для нанесения в виде покрытия на ядро или для включения в ядро, подходящее для достижения желаемой дозировки. В одном варианте реализации настоящего изобретения неактивное ядро может представлять собой шарик сахара или буферный кристалл, или инкапсулированный буферный кристалл, такой как карбонат кальция, бикарбонат натрия, фумаровая кислота, винная кислота и т.д., изменяющий микроокружение активного вещества для облегчения его высвобождения.

На частицы, содержащие лекарственное средство, может быть нанесено покрытие с пролонгированным высвобождением (XR), содержащее нерастворимый в воде полимер или комбинацию нерастворимого в воде полимера и водорастворимого полимера с получением шариков XR. В вариантах реализации настоящего изобретения нерастворимый в воде полимер и водорастворимый полимер могут присутствовать в массовом соотношении от 100:0 до 65:35, или от примерно 95:5 до 70:30, или от примерно 85:15 до 75:25. Покрытие с пролонгированным высвобождением наносят в количестве, необходимом для обеспечения требуемого профиля высвобождения. В вариантах реализации настоящего изобретения покрытие с пролонгированным высвобождением составляет от примерно 1 до 15 мас.% шариков с покрытием или от примерно 7 до 12 мас.% шариков с покрытием.

Лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая смесь шариков двух типов, может быть приготовлена следующим образом. Ядро, содержащее лекарственное средство, получают путем покрытия инертной частицы, такой как зерно непарель, кислотный буферный кристалл или щелочной буферный кристалл, активным агентом и полимерным связующим или путем гранулирования и измельчения или путем экструзии/сферонизации с получением IR шарика. IR шарик покрывают пластифицированным нерастворимым в воде полимером, таким как этилцеллюлоза, отдельно или в сочетании с водорастворимым полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза, с получением XR шарика. Твердые желатиновые капсулы заполняют XR шариками отдельно или в комбинации с IR шариками, в требуемом соотношении с получением капсул с модифицированным высвобождением (MR), обеспечивающих требуемый профиль высвобождения.

Сообщается, что IR гранулы в следующей процедуре растворения высвобождают по меньшей мере примерно 70%, более конкретно по меньшей мере примерно 90% активного вещества в течение 30 мин.

Аппарат с лопастной мешалкой 2 согласно фармакопее США (мешалки на 50 об/мин) применяют со следующей растворяющей средой: 900 мл 0,1н. HCl (или подходящей среды для растворения) при 37°C с активным высвобождением, определяемым по ВЭЖХ.

Водный или фармацевтически приемлемый растворитель можно применять для получения частиц ядра, содержащих активный агент. Тип пленкообразующего связующего, который применяется для связывания лекарственного средства с инертной сферой из сахара, не является критическим, но обычно применяются водорастворимые, растворимые в спирте или растворимые в ацетоне/воде связующие. Связующие, такие как поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), полисахариды, такие как декстран, кукурузный крахмал, можно применять в концентрациях от примерно 0,5 до примерно 5 мас.%, причем можно применять также и другие концентрации. Активный агент может присутствовать в этом составе покрытия в форме раствора или может быть диспергирован при содержании твердого вещества до примерно 35 мас.% в зависимости от вязкости состава покрытия.

Активный агент, необязательно связующее, такое как ПВП, полимер, контролирующий скорость растворения, если он используется, и необязательно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества смешивают в планетарном смесителе или грануляторе с высоким усилием сдвига, таком как FIELDER®, и гранулируют при добавлении/распылении гранулирующей жидкости, такой как вода или спирт. Влажную массу можно экструдировать и придавать сферическую форму с получением сферических частиц (шариков) при помощи экструдера/марумерайзера. В этих вариантах реализации настоящего изобретения доза активного агента может достигать 90 мас.% в расчете на общую массу экструдированного/сферизованного ядра.

Иллюстративные, но не ограниченные примеры нерастворимых в воде полимеров, подходящих для XR покрытий, включают порошок или водную дисперсию этилцеллюлозы (например, AQUACOAT® ECD-30), ацетата целлюлозы, поливинилацетата (KOLLICOAT® SR 30D, BASF), нейтральных сополимеров на основе этилакрилата и метилметакрилата, сополимеров сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот с четвертичными аммониевыми группами, такими как EUDRAGIT® NE, RS и RS30D, RL

или RL30D и т.д. Иллюстративные водорастворимые полимеры, без ограничений, включают обладающие низкой молекулярной массой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон и/или полиэтиленгликоль (ПЭГ) (с молекулярной массой >3000). Покрытие с пролонгированным покрытием обычно наносят толщиной от примерно 1 до 15 мас.% в зависимости от растворимости активного вещества в воде и от используемого состава покрытия на основе растворителя или латексной суспензии.

Композиции для покрытия, применяемые для образования мембран, обычно пластифицируют. Иллюстративные пластификаторы, без ограничения, включают триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат, ацетил три-н-бутилцитрат диэтилфталат, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, касторовое масло, дибутилсебакат и/или ацетилированные моноглицериды и т.д. Содержание пластификатора может составлять примерно 3 мас.% до примерно 30 мас.%, обычно от примерно 10 до примерно 25 мас.% в расчете на полимер. Тип пластификатора и его содержание зависят от полимера или полимеров и характера системы покрытия (например, на водной основе или на основе растворителя, на основе раствора или дисперсии и от общего количества твердых веществ).

На частицу может быть нанесен праймер, т.е. тонкая пленка гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) (OPADRY® Clear), перед нанесением мембранного покрытия с пролонгированным высвобождением для отделения различных мембранных слоев. Обычно применяют HPMC, но также можно применять другие праймеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC).

Мембранные покрытия можно наносить на ядро при помощи любых технологий нанесения покрытий, используемых в фармацевтической промышленности. В одном варианте реализации настоящего изобретения применяют нанесение покрытия в псевдооживленном слое.

Можно применять многодозовые формы, т.е. продукты в лекарственных формах, состоящих из множества частиц (пеллеты, шарики, гранулы, мини-таблетки и т.д.) или в других формах, подходящих для перорального введения. В настоящем документе эти термины используются взаимозаменяемо и относятся к лекарственным формам, состоящим из множества частиц.

Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, содержащая смесь шариков двух типов, может быть приготовлена следующим образом.

Инертную частицу, такую как зерно нонпарель, кислотный буферный кристалл или щелочной буферный кристалл, покрывают активным агентом и полимерным связующим с получением активной частицы, т.е. шарика с немедленным высвобождением (IR), который может находиться в единичной лекарственной форме и действует как болюсная доза. Активную частицу покрывают раствором или суспензией нерастворимого в воде полимера или смеси водорастворимых и нерастворимых в воде полимеров с получением активной частицы покрытием с пролонгированным высвобождением, т.е. пролонгированного высвобождения (XR).

Твердые желатиновые капсулы заполняют XR шариками по отдельности или необязательно в комбинации с IR шариками в соотношении от 95:5 до 70:30 (ER шариками:IR шариками) с получением капсулы с модифицированным высвобождением (MR), имеющей целевой профиль высвобождения активного агента.

В одном варианте реализации настоящего изобретения лекарственная форма имеет часть с мгновенным высвобождением активного вещества, диспергированного в масляной или липидной системе, и другую часть, которая приготовлена в виде восковой матрицы или частицы активного агента, покрытой гидрофобными носителями. По меньшей мере 15-50% активного агента представляет собой часть с немедленным высвобождением и находится в дозированной форме, подходящей для немедленного высвобождения. Остальная часть капсулы с таблетками (по массе) может содержать состав с замедленным высвобождением активного агента или часть состава с замедленным высвобождением активного агента.

Активный агент домперидон или дейтерированный домперидон можно приготовить в системе доставки на основе липидов. Инкапсуляция или солюбилизация активного агента в липидных вспомогательных веществах может приводить к увеличению солюбилизации и абсорбции, что в свою очередь приводит к повышенной биодоступности.

Липидные вспомогательные вещества являются коммерчески доступными. Поскольку липиды влияют на абсорбцию, необходимо знать характеристики липидного вспомогательного вещества. Факторы, определяющие выбор вспомогательных веществ для составов на основе липидов, включают смешиваемость, растворяющую способность, способность к самодиспергированию и способность стимулировать самодиспергирование состава, усвояемость и путь переваренных продуктов, раздражение, токсичность, чистоту, химическую стабильность, совместимость с капсулой, температуру плавления, стоимость и т.д.

Диетические масла, состоящие из среднецепочечных и длинноцепочечных триглицеридов, наряду с различными растворителями и поверхностно-активными веществами, часто применяются для получения состава на основе липидов. Многие липиды являются амфифильными, т.е. имеют липофильную часть (жирная кислота) и гидрофильную часть. Точка плавления увеличивается по мере увеличения длины цепи жирной кислоты, но точка плавления уменьшается с увеличением ненасыщенности жирной кислоты, что также повышает восприимчивость к окислению. Солюбилизирующие агенты, используемые в составах на основе липидов, представлены в следующей таблице.

Солюбилизирующие вспомогательные вещества, используемые в коммерчески доступных пероральных составах на основе липидов  
**Нерастворимые в воде Триглицериды Поверхностно-активные  
 вспомогательные вещества вещества**

Пчелиный воск Длинноцепочечные Полисорбат 20 (TWEEN® 20)  
 триглицериды

Олеиновая кислота Гидрогенизированное, Полисорбат 80  
 (TWEEN® 80)

соевое масло  
 Соевые жирные кислоты Гидрогенизированное  
 Сорбитанмонолаурат растительное масло, (SPAN® 20)

D- $\alpha$ -токоферол (витамин E) Кукурузное масло, D- $\alpha$ -токоферил  
 PEG 1000 Оливковое масло, сукцинат (TPGS),

Моно-ди-триглицериды Соевое масло, Глицерилмоноолеат  
 кукурузного масла Арахисовое масло  
 Среднецепочечные (C8/C10) Кунжутное масло Polyoxyl 35  
 касторовое масло

моно и диглицериды (CREMOPHOR® EL)  
 Пропиленгликолевые эфиры Среднецепочечные Полиоксил 40  
 гидрогениз. жирных кислот. триглицериды касторовое масло  
 (CREMOPHOR® RH40)

Каприловый/каприновый Полиоксил 60 гидрогениз.  
 касторовое масло (CREMOPHOR® RH60)  
 триглицериды, получ. ПЭГ 300 олеиновые  
 из кокосового масла глицериды или пальмового масла  
 (LABRAFIL® M-1944CS)

ПЭГ 300 линолевые  
 глицериды (LABRAFIL® M-2125CS)

ПЭГ 400 каприловые/каприновые  
 глицериды (LABRASOL®)

ПЭГ 1500 лауриновые глицериды  
 (GELUCIRE® 44/14)

Триглицеридные растительные масла являются наиболее распространенными липидными вспомогательными веществами. Они полностью усваиваются и поглощаются, позволяя избежать проблем с безопасностью. Триглицериды представляют собой длинноцепочечные триглицериды (LCT), среднецепочечные триглицериды (MCT) и короткоцепочечные триглицериды (SCT). Их растворяющая способность по отношению к активному агенту в основном обусловлена эффективной концентрацией сложноэфирных групп. MCT имеют более высокую растворяющую способность, чем LCT, и менее подвержены окислению. Масла из разных растительных источников имеют разные пропорции для каждой жирной кислоты. Ниже приведен состав жирных кислот в различных липидных вспомогательных веществах.

Состав жирных кислот, присутствующих в липидных вспомогательных веществах  
Длина цепи жирной кислоты Общее Температура

(количество атомов углерода) название плавления, °С

8	каприловая кислота	16,5
10	каприловая кислота	31,6
12	лауриновая кислота	44,8
14	миристиновая кислота	54,4
16	пальмитиновая кислота	62,9
18	стеариновая кислота	70,1
18	олеиновая кислота	16,0
18	линолевая кислота	-5,0
18	γ-линолевая кислота	-11,0
18	рицинолеиновая кислота	6,0
20	арахидиновая кислота	76,1
22	бегеновая кислота	80,0

D-α-токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (витамин E TPGS) получают из растительных токоферолов. Он растворим в воде и действует как усилитель абсорбции для слаборастворимых в воде лекарственных средств. Чистые триглицериды представлены в рафинированных растительных маслах.

Смешанные глицериды получают путем частичного гидролиза растительных масел. Триглицеридный исходный материал и степень гидролиза определяют химический состав полученных смешанных глицеридов. Смешанные среднецепочечные глицериды не чувствительны к окислению, обладают большей растворяющей способностью и способствуют эмульгированию. Эти полярные масляные вспомогательные вещества также улучшают растворяющую способность и диспергируемость состава. Примеры полярных масел включают сорбитан триолеат (SPAN® 85) и олеиновую кислоту.

Соразтворители, например этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (ПЭГ)-400 и т.д., увеличивают растворяющую способность состава по отношению к активным агентам и помогают диспергировать системы, которые имеют высокое содержание водорастворимых поверхностно-активных веществ. Практические ограничения, связанные с соразтворителями, включают осаждение солюбилизированного активного агента из растворителя из-за потери растворяющей способности после разбавления, несмешиваемость некоторых соразтворителей с маслами и несовместимость низкомолекулярных растворителей с оболочками капсул.

Нерастворимые в воде поверхностно-активные вещества представляют собой липидные вспомогательные вещества с промежуточным гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ 8-12), адсорбирующиеся на границах масло-вода. В зависимости от степени этоксилирования они имеют определенную растворимость в воде. Они могут образовывать эмульсии, если их подвергают сдвигу, и их можно назвать "диспергируемыми" в воде. Они могут образовывать мицеллы, но не могут самоэмульгироваться из-за своей недостаточной гидрофильности. Эфиры олеатов, такие как полиоксиэтилен (20) сорбитантриолеат (TWEEN®-85) и полиоксиэтилен (20) глицерилтриолеат (TAGOT®-TO), представляют собой нерастворимые в воде поверхностно-активные вещества с ГЛБ 11-11,5. Однако смесь TWEEN®-80 и SPAN®-80 со средним значением ГЛБ 11 по своему действию не сходна с TWEEN®-85. Смесь TWEEN®-80 и SPAN®-80 содержит как водорастворимые, так и нерастворимые в воде молекулы, а TWEEN®-85 содержит преимущественно нерастворимые в воде молекулы.

Водорастворимые поверхностно-активные вещества являются наиболее распространенными поверхностно-активными веществами для приготовления самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных средств. Материалы с ГЛБ ≥12 могут образовывать мицеллярные растворы при низких концентрациях, растворяясь в чистой воде выше своей критической мицеллярной концентрации (КМК). Водорастворимые поверхностно-активные вещества синтезируют из ПЭГ с гидрогенизированными растительными маслами, или в качестве альтернативы спирты можно подвергать взаимодействию с этиленоксидом с образованием этоксилата алкилового эфира, обычно применяемого поверхностно-активного вещества (например, этоксилата цетоастеарилового спирта "СЕТОМАКРОГОЛ™").

Взаимодействие сорбитановых эфиров с оксидом этилена позволяет получить полисорбаты, преимущественно этоксилаты эфиров. CREMOPHOR® RH40 и RH60 (этоксилированное гидрогенизированное касторовое масло) являются примерами этого типа, полученными при гидрогенизации материалов, полученных из растительных масел. Также широко применяют CREMOPHOR® EL (этоксилированное касторовое масло), который не является гидрогенизированным. CREMOPHOR® усиливает абсорбцию

путем ингибирования эффлюксных насосов; механизм ингибирования не определен, но он может представлять собой неспецифическое конформационное изменение из-за проникновения молекул поверхностно-активного вещества в мембрану, адсорбции на поверхности эффлюксных насосов или взаимодействия молекул с внутриклеточными доменами эффлюксного насоса.

Можно вводить добавки для защиты состава от окисления. Примеры включают липид-растворимые антиоксиданты, такие как  $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротин, пропилгаллат, бутилированный гидроксилтолуол (BHT), бутилированный гидроксанизол (BHA) и т.д.

Оценивают поведение липидов в составе, поскольку липидные вспомогательные вещества имеют разные химические составы с широкими диапазонами плавления. Термические свойства липидов, например, температура кристаллизации, температура плавления, температура стеклования оцениваются с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), как и определение содержания твердого жира во вспомогательном веществе. Организацию липидов при нагревании или охлаждении оценивают с помощью микроскопии с горячей стадией. Кристалличность липидного вспомогательного вещества подтверждается рентгеновской дифракцией (XRD).

При помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газовой хроматографии (ГХ) можно определять точный состав сложных эфиров и распределение жирных кислот. Другие химические показатели включают молекулярную массу жирных кислот, определяемую по их величине омыления, насыщение углеводородных цепей, определяемое анализом на основе йода, окислительные изменения, определяемые путем измерения пероксидов, свободные жирные кислоты, определяемые по содержанию кислот, и свободные гидроксильные группы, определяемые при измерении содержания гидроксильных групп.

Тестирование на растворение, требуемое Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), не коррелирует с *in vivo* поведением составов на основе липидов. Липиды в желудочно-кишечном тракте подвергаются процессам пищеварения в присутствии липаз (липазы желудочного сока и липазы поджелудочной железы), которые также влияют на эмульгирующие и дисперсионные свойства липидных вспомогательных веществ, что приводит к измененной способности солубилизации *in vivo*. Следовательно, перевариваемость липидных вспомогательных веществ следует учитывать при выборе составов на основе липидов. При помощи тестирования растворения в биорелевантных средах можно оценить такие эффекты и прогнозировать поведение *in vivo*. Эффективность самоэмульгирующихся составов можно определить при дисперсионном тестировании (эмульгирующая способность и размер частиц). Для измерения размера частиц можно использовать фотонно-корреляционную спектроскопию (PCS) или лазерную дифракцию света, а визуальное наблюдение может помочь предсказать эмульгирующую способность.

Вспомогательные вещества на основе липидов усиливают пероральное всасывание лекарственных средств, воздействуя на различные физиологические процессы, например, стимулируя выделение желчи и секрецию поджелудочного сока, продлевая опорожнение желудка, увеличивая подвижность мембран, открывая плотные контакты, способствуя лимфатическому переносу лекарственных средств (что позволяет избежать метаболизма первого прохождения) и ингибируя эффлюксные переносчики. Для оценки этих эффектов доступны различные модели *in vitro*, включая микросомы кишечника, клетки Caco-2, методика "вывернутого мешочка" с использованием камерных и *in situ* перфузионных анализов.

Можно применять липосомы; эти сферические двухслойные структуры по своему строению напоминают клеточную мембрану и представляют собой главным образом амфифильные фосфолипиды (гидрофильная "головка" и "хвост" из гидрофобной жирной кислоты). При гидратации эти фосфолипиды образуют сферические двухслойные структуры, ориентированные своими гидрофобными "хвостами" по направлению внутрь структуры, а гидрофильными "головками" наружу. Гидрофильные вещества могут быть встроены в водные внутренние пространства глобул, тогда как гидрофобный активный агент может быть встроен во внутренние слои жирных кислот.

Можно применять твердые липидные наночастицы (ТЛН). ТЛН могут повышать биодоступность наряду с осуществлением контролируемой доставки лекарственных средств и доставки, специфичной для конкретного участка, так что они являются потенциальными носителями для пероральной кишечной лимфатической доставки. ТЛН обычно представляют собой сферические частицы в диапазоне от 10 до 1000 нм с твердым липидным ядром (стабилизированной поверхностно-активными веществами), которые могут солубилизовать липофильные молекулы. В основном используемые липиды включают моноглицериды, такие как моностеарат глицерина, диглицериды, такие как бегенат глицерина, триглицериды, такие как тристеарин, жирные кислоты, такие как стеариновая кислота, стероиды, такие как холестерин, и воски, такие как цетилпальмитат. Пероральная биодоступность одного лекарственного средства улучшалась при приготовлении полимера N-карбоксиметилхитозана, который покрывал ТЛН, загруженные лекарственным средством, с моноглицеридным липидом и поверхностно-активными веществами соевым лецитином и полоксамером 188 (Venishetty et al.).

При распылительной кристаллизации, которую также называют распылением с охлаждением, расплавленный липид распыляют в охлаждающую камеру и при контакте с воздухом он затвердевает с получением сферических твердых частиц. Твердые частицы собирают со дна камеры и заполняют ими

твердые желатиновые капсулы или прессуют их в таблетки. Ультразвуковые форсунки позволяют получить твердые частицы в процессе распыления с охлаждением. Параметры, на которые следует обратить внимание, являются температура плавления вспомогательного вещества, вязкость состава и температура охлаждающего воздуха внутри камеры для того, чтобы капли могли мгновенно отвердевать. Сообщалось, что гранулы лекарственного средства получают путем грануляции в расплаве с использованием ПЭГ 4000 или Poloxamer 188 в качестве плавкого связующего и моногидрата лактозы в качестве наполнителя. Сообщалось о микрочастицах с узким распределением по размерам, для которых в качестве вспомогательного вещества использовали стеариол-полиоксиглицериды (GELUCIRE® 50/13), что значительно улучшало растворимость слаборастворимых в воде лекарственных средств (Cavallari et al.).

Грануляция в расплаве, также называемая пеллетизацией, превращает порошковую смесь активного агента в гранулы или пеллеты. Плавкое связующее (в расплавленном состоянии) распыляют на порошковую смесь при перемешивании с высоким усилием сдвига, или плавкое связующее смешивают с порошковой смесью и плавится из-за трения частиц (твердое/полутвердое) при перемешивании с высоким усилием сдвига. Расплавленное связующее образует жидкие мостики между частицами порошка и образует небольшие гранулы, которые в контролируемых условиях превращают в сферонизированные гранулы. В зависимости от тонкости порошка можно применять 15-25% связующего на основе липидов. Параметры, которые следует учитывать во время процесса, это размер частиц связующего, время смешивания, скорость вращающейся мешалки и вязкость связующего вещества при плавлении. Скорость растворения лекарственного средства улучшалась при приготовления агломератов расплава, содержащих твердые дисперсии лекарственного средства (Seo et al.). Моногидрат лактозы агломерировали в расплаве с плавким связующим, например, ПЭГ 3000 из GELUCIRE® 50/13, в смесителе с высоким усилием сдвига. Полиоксиглицериды, частичные глицериды или полисорбаты и лецитины являются примерными липидными вспомогательными веществами, применяемыми в способе гранулирования в расплаве для получения само-микроэмульгирующихся систем.

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетки с матрицей с замедленным высвобождением можно приготовить с применением гидрофобных носителей или плавких связующих, таких как стеариновая кислота, карнаубский воск и пчелиный воск, методами грануляции в расплаве, что делает носители гидрофобными для обеспечения замедленной доставки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения применяют форму с прерывистым высвобождением. Форма с прерывистым высвобождением содержит активное ядро, имеющее одно или несколько покрытий, ее называют состав типа "ядро-оболочка". "Ядро-оболочку" можно также использовать в сочетании с количеством активного агента, подходящим для немедленного высвобождения.

В одном варианте реализации настоящего изобретения количество активного агента с немедленным высвобождением, приготовленное в комбинации, по меньшей мере, с вторым количеством активного агента, приготовленного таким образом, что второе количество высвобождается с задержкой перед началом высвобождения, и высвобождение второй части является пролонгированным или может со временем стать пролонгированным, называется составом "с отсроченным пролонгированным высвобождением". Каждая из этих лекарственных форм с прерывистым высвобождением дополнительно описана ниже, все проценты приведены по массе, если не указано иное.

Композиция "ядро-оболочка" представляет собой активное ядро лекарственной формы, которое содержит инертную частицу, такую как коммерчески доступная сахарная сфера нонпарель. Количество активного агента в ядре варьируется в зависимости от требуемой дозы, которую нужно доставить. В одном варианте реализации настоящего изобретения ядро содержит от примерно 5% активного агента до примерно 90% активного агента. В одном варианте реализации настоящего изобретения ядро содержит от примерно 5% активного агента до примерно 60% активного агента. Количество активного агента зависит от общей массы ядра. Специалисты в данной области техники могут выбрать количество активного агента для нанесения в виде покрытия на ядро или для включения в ядро, подходящее для достижения требуемой дозировки. Обычно ядро-оболочка может содержать примерно 80 мг, 160 мг, вплоть до примерно 480 мг активного агента. Водную или фармацевтически приемлемую растворяющую среду можно применять для нанесения покрытия на частицы ядра. Для связывания активного агента с инертной частицей можно применять фармацевтически приемлемое инертное связующее любого типа. Можно применять водорастворимые связующие. Можно применять связующие, растворимые в спирту. Связующие вещества, такие как поливинилпирролидон (ПВП), карбоксиалкилцеллюлозы, полиэтиленоксид, полисахариды, такие как декстран, кукурузный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC (прежде) или гипромеллоза (в наст. вр.)), гидроксипропилцеллюлоза и т. д., могут быть использованы при диспергировании в воде при концентрации от примерно 0,5 до 5 мас.%. Активный агент может находиться в этом составе покрытия в форме раствора или в форме суспензии. Концентрация активного агента может варьироваться от примерно 0,1 до примерно 20 мас.% в зависимости от вязкости состава покрытия.

В одном варианте реализации настоящего изобретения активное ядро получают при помощи грануляции или при помощи экструзии и сферонизации. Активный агент, связующее, такое как ПВП, необязательно полимер, регулирующий скорость растворения, такой как HPMC с высокой вязкостью (гипромел-

лоза), и необязательно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества смешивают в грануляторе с высоким усилием сдвига (например, в грануляторе FIELDER®) или в грануляторе с псевдооживленным слоем (например, в грануляторе GLATT® GPCG), гранулируют с получением агломератов путем добавления/распыления гранулирующей жидкости, такой как вода или спирт, и сушат. Влажную массу экструдировывают и придают сферическую форму с получением сферических частиц (шариков) при помощи экструдера. В этих вариантах реализации настоящего изобретения доза лекарственного средства может достигать 90 мас.% в расчете на общую массу экструдированного или гранулированного ядра.

В одном варианте реализации настоящего изобретения один слой мембранного покрытия на частице, содержащей активный агент, содержит пластифицированный энтеросолюбильный полимер, а другой слой содержит смесь нерастворимого в воде полимера и пластифицированного диспергируемого/энтеросолюбильного полимера. Нерастворимый в воде полимер и водорастворимый полимер присутствуют в массовом соотношении от 10:1 до 1:1 или от примерно 4:1 до 1:1. Общая масса покрытий составляет от примерно 15 до 80 мас.% или от примерно 20 до примерно 60 мас.% в расчете на общую массу лекарственной формы, состоящей из множества частиц.

Промежуточная кислотосодержащая мембрана является необязательной. Промежуточная кислотосодержащая мембрана, если она присутствует, может содержать органическую кислоту, например фумаровую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту и т.д.; и связующее, например ПВП. Обычно используют водорастворимые полимеры или растворимые в спирте полимеры. Масса этой кислотосодержащей мембраны составляет от примерно 5 до примерно 20% в расчете на общую массу шариков с покрытием. Кислота в кислотосодержащей мембране задерживает растворение энтеросолюбильного полимера во внутреннем слое, тем самым увеличивая время задержки, а также уменьшая скорость высвобождения активного агента из шарика с покрытием. Состав наружного слоя полимерной мембраны и индивидуальная масса внутреннего, промежуточного и наружного мембранных слоев дополнительно оптимизированы для получения прерывистых профилей высвобождения активного агента на основе предсказанных корреляций *in vitro/in vivo*. Таким образом, дозированная лекарственная форма с прерывистым высвобождением оптимизирована для высвобождения количества активного агента по истечении заданного периода времени и/или в определенное время в пищеварительном тракте человека, которому ввели указанную лекарственную форму.

Примеры энтеросолюбильных полимеров включают, но не ограничиваются ими, следующие соединения или композиции как отдельно, так и в комбинации: сложные эфиры целлюлозы и ее производные (ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы), поливинилацетатфталат, pH-чувствительные сополимеры метакриловой кислоты и метаметакрилата и шеллак. Эти полимеры можно использовать в виде сухого порошка или водной дисперсии. Доступны сополимеры метакриловой кислоты EUDRAGIT® L100, S100, L30D (Rohm Pharma), ацетатфталат целлюлозы CELLACEFATE® (Eastman Chemical Co.), водная дисперсия ацетатфталата целлюлозы AQUATERIC® (FMC Corp.) и водная дисперсия ацетата сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы AQOAT® (Shin Etsu KK).

Примеры нерастворимых в воде полимеров включают, но не ограничиваются ими, следующие соединения или композиции отдельно либо в комбинации: производные целлюлозы (например, этилцеллюлоза), поливинилацетат (KOLLICOAT® SR 30D, BASF), нейтральные сополимеры на основе этилакрилата и метилметакрилата, сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот с четвертичными аммониевыми группами, такие как EUDRAGIT® NE, RS или RS30D, RL или RL30D и т.д.

Мембранные покрытия можно наносить на ядро при помощи любого способа нанесения фармацевтического покрытия, известного в данной области техники. Например, можно применять нанесение покрытия в псевдооживленном слое.

Лекарственную форму с прерывистым высвобождением можно получать при помощи (i) нанесения на инертную частицу, например на зерно непарель (сахарная сфера), покрытия с активным агентом и полимерным связующим, или путем приготовления частицы, содержащей активный агент, при помощи грануляции и/или экструзии/сферонизации с получением активной частицы; (ii) нанесения на активные частицы пластифицированного энтеросолюбильного покрытия с получением активной частицы с пластифицированным энтеросолюбильным покрытием; и (iii) нанесения на активную частицу с пластифицированным энтеросолюбильным покрытием покрытия со смесью нерастворимого в воде полимера и энтеросолюбильного полимера. Характеристики высвобождения можно модулировать, меняя части (ii) и (iii). Органическую кислоту, описанную выше, можно добавлять к мембране между частями (ii) и (iii) для дальнейшего изменения времени задержки и профиля высвобождения активного агента из частицы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения в составе можно использовать одну форму частиц для того, чтобы обеспечить контролируемое во времени прерывистое высвобождение активного вещества в течение нескольких часов после перорального введения или для того, чтобы нацеливаться на конкретные участки абсорбции. В одном варианте реализации настоящего изобретения лекарственные формы, содержащие активные частицы с несколькими покрытиями, объединяют в составную лекарст-



венную форму с количеством активного вещества для немедленного высвобождения, например, в желатиновой капсуле, твердой или мягкой. Этот вариант реализации настоящего изобретения обеспечивает составную лекарственную форму, имеющую как часть с мгновенным высвобождением, так и часть с контролируемым по времени прерывистым высвобождением активного агента.

Каждое из необязательной части с немедленным высвобождением и активного агента в ядре-оболочке могут содержать примерно 10 мг, 20 мг и т. д. активного агента; лекарственная форма "ядро-оболочка" согласно настоящему изобретению может содержать от 10 до 80 мг активного агента.

В одном варианте реализации настоящего изобретения применяют форму с отсроченным пролонгированным высвобождением.

В одном варианте реализации настоящего изобретения лекарственная форма может обеспечивать, по меньшей мере, бимодальный профиль активного вещества в крови, например профиль, приведенный на фиг. 2. В этом варианте реализации настоящего изобретения лекарственная форма содержит, по меньшей мере, первое количество активного агента для немедленного высвобождения и второе количество активного вещества для отсроченного пролонгированного высвобождения. Например, первая часть активного вещества немедленно высвобождается в течение первого часа после введения из лекарственной формы согласно настоящему изобретению. В течение какого-то периода времени активный агент, по существу, не высвобождается, и/или не способен поступать в кровоток, и/или не биодоступен из второй части вводимого активного вещества. Затем по истечении другого периода времени, например через несколько часов, высвобождается дополнительный активный агент, и высвобождение этой второй части происходит в течение длительного периода времени, например до 12 ч после первоначального введения или даже дольше. Это высвобождение второй части обычно происходит после задержки, в течение которой активный агент не высвобождается, поэтому такие лекарственные формы, которые могут иметь задержку до начала высвобождения количества активного агента, называются лекарственными формами "с отсроченным пролонгированным высвобождением". Такую лекарственную форму можно вводить отдельно или ее можно вводить в комбинации с другими лекарственными формами.

Желательно, чтобы уровень активного агента в крови увеличивался, при этом концентрация в крови соответствует количеству активного вещества, которое является биодоступным после немедленного высвобождения в течение первого часа после введения. Через какое-то время уровень активного агента в крови падает ниже требуемого или терапевтического уровня. Вторая часть активного агента может попасть в циркуляцию после того, как была высвобождена часть активного агента с немедленным высвобождением. В вариантах реализации настоящего изобретения после того, как уровни активного агента в крови начинают снижаться, предпочтительно уровни состава в крови увеличиваются и/или поддерживаются примерно соответствующими требуемой концентрации или превышают ее, без необходимости введения второй дозы активного агента.

Следующий пример иллюстрирует один вариант реализации настоящего изобретения.

Первая часть с немедленным высвобождением активного агента имеет исходный фармакокинетический профиль. Наполнители, вспомогательные вещества и т.д. могут обуславливать конечный массовый процент.

Составы для замедленного или длительного высвобождения описаны ниже. Каждая композиция с замедленным высвобождением содержит количество активного агента, приготовленного для высвобождения активного агента в течение периода времени от 4 до 12 ч, обычно от 6 до 12 ч.

Полиспирты, такие как маннит, коагулянты, такие как POLYOX®, и смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота, добавляют для того, чтобы получить гранулы, которые могут обеспечить состав активного агента с отсроченным и пролонгированным высвобождением. Капсуловидные таблетки, таблетки или другие лекарственные формы композиции с отсроченным высвобождением получают с использованием процедур, известных в данной области, включая процедуры инкапсуляции. Такие лекарственные формы обычно сразу демонстрируют профили в крови "с пролонгированным высвобождением", т.е. лекарственные формы обычно немедленно высвобождают активный агент после приема внутрь и с течением времени продолжают высвобождать активный агент. Эти составы также можно приготовить в виде лекарственной формы, и они могут иметь профили с пролонгированным высвобождением, высвобождая активный агент в течение нескольких часов после приема внутрь, вплоть до 12 ч.

В одном варианте реализации настоящего изобретения на лекарственные формы, полученные из указанных композиций, необязательно можно наносить базовое покрытие для защиты таблеток во время последующей обработки. Защитные вещества включают, например, НРМС, (поли)этиленгликоль (ПЭГ) и т.д.

В одном варианте реализации настоящего изобретения лекарственная форма содержит одну или более полос из одного или более полимерных материалов, как описано ниже и приведено на фиг. 17. Используют одну или более кольцевых полос или полос других типов из полимерного материала, например из относительно нерастворимого полимерного материала, который минимально разрушается или не разрушается в течение периода распределения. Типичные нерастворимые полимеры включают нерастворимые в воде полимеры, описанные ранее. Количество полос, положение или расстояние между полосами и толщина полос могут контролировать скорость высвобождения активного агента. Например, между полосами, если используются несколько полос, может быть расстояние в 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 или 3,0 мм.

Например, каждая полоса может иметь ширину 0,5, 1,0, 1,5 или 2,0 мм и толщину от 0,1 до 100 мкм или от 0,1 до 50 мкм или от 0,1 до 20 мкм. Как показано на фиг. 17, в одном варианте реализации настоящего изобретения капсуловидная таблетка имеет две кольцевые полимерные полосы, каждая полоса 20 и 30 имеет ширину около 1 мм, с расстоянием между ними 40 около 2 мм. Состав с полосами замедляет высвобождение активного агента и продлевает период времени, в течение которого активный агент может высвободиться и/или входить в кровообращение, т.е. быть биодоступным. В вариантах реализации настоящего изобретения полоса(полосы) задерживает начало высвобождения активного агента так, что появляется время задержки, также называемое задержкой начала высвобождения или отсроченным высвобождением, в течение которого активный агент не высвобождается. Задержка начала высвобождения может составлять от 0 до 4 ч, или может составлять от 0 до 3 ч, или может составлять от 0,5 до 4 ч, или может составлять от 1 до 2 ч после введения.

Энтеросолюбильное покрытие может также содержать другие вспомогательные вещества или наполнители, например тальк, лактозу, дикальцийфосфат, смазывающие вещества, такие как стеарат магния и т.д.

Лекарственная форма с полосами может быть покрыта энтеросолюбильным покрытием на уровне примерно от 2 до 10 мкг/см<sup>2</sup>, обычно примерно 7 мкг/см<sup>2</sup>. Энтеросолюбильное покрытие задерживает начало высвобождения активного агента, так что есть время после введения лекарственной формы, в течение которого активный агент не высвобождается. Обычно из-за энтеросолюбильного покрытия задержка начала высвобождения активного агента из лекарственной формы с полосами с покрытием (например, каплет с полосами с энтеросолюбильным покрытием) может составлять от 0,5 до 4 ч, обычно от 1 до 2 ч.

В одном варианте реализации настоящего изобретения доза активного агента с немедленным высвобождением, описанная выше, объединяется с капсуловидной таблеткой с полосами с энтеросолюбильным покрытием при помощи способов, известных в данной области техники, с получением единой составной лекарственной формы, например, в одной желатиновой капсуле. Состав можно адаптировать для обеспечения конкретного требуемого профиля в крови.

В вариантах реализации настоящего изобретения композиции включают, по меньшей мере, композицию с немедленным высвобождением и состав с замедленным высвобождением, описанный ниже. Для составов с замедленным высвобождением обычно не характерно отсроченное начало высвобождения. Для составов с замедленным высвобождением обычно не характерен значительный период времени после введения, в течение которого лекарственное средство из лекарственной формы не является биодоступным.

В одном варианте реализации настоящего изобретения капсула с таблетками представляет собой капсулу, содержащую первую часть активного агента в форме таблетки, приготовленной для немедленного высвобождения при проглатывании или введении, и, по меньшей мере, вторую часть активного агента в форме таблетки, приготовленной для замедленного высвобождения, т.е. вторая часть продолжает выделять количество активного агента в течение от 6-12 ч после приема. По меньшей мере 15-50% активного агента представляет собой состав с немедленным высвобождением и находится в форме таблетки, подходящей для немедленного высвобождения. Остальная часть капсулы с таблетками (по массе) может содержать состав с замедленным высвобождением активного агента или часть состава с замедленным высвобождением активного агента. Таблетка, содержащая состав с немедленным высвобождением активного вещества, и таблетка, содержащая состав с замедленным высвобождением активного вещества, могут быть объединены в единичной лекарственной форме, например в желатиновой капсуле, при помощи способов, известных в данной области техники.

В одном варианте реализации настоящего изобретения капсуловидная таблетка с гранулами представляет собой капсулу или капсуловидную таблетку, содержащую первую часть гранул активного агента, приготовленных для немедленного высвобождения и, по меньшей мере, вторую часть активного агента, которая находится в форме таблетки, приготовленной для замедленного высвобождения. По меньшей мере 15-50% активного агента представляет собой состав с немедленным высвобождением и может находиться в гранулах, а не в таблетках. В одном варианте реализации настоящего изобретения капсула с гранулами содержит по меньшей мере примерно 80% композиции активного вещества для немедленного высвобождения в гранулированной форме, обычно содержащуюся в отдельной капсуловидной таблетке. Остальная часть капсуловидной таблетки с гранулами (по массе) может содержать состав с замедленным высвобождением активного агента, или капсуловидная таблетка с гранулами может содержать часть состава с замедленным высвобождением активного агента. Капсуловидная таблетка, содержащая состав с немедленным высвобождением активного вещества и капсуловидная таблетка, содержащая состав с замедленным высвобождением активного вещества, могут быть объединены в единичной лекарственной форме, например в желатиновой капсуле, при помощи способов, известных в данной области техники.

В одном варианте реализации настоящего изобретения слоистая таблетка содержит таблетку, содержащую два или более слоев с активным агентом, приготовленным для немедленного высвобождения, и слой активного агента, приготовленного для замедленного высвобождения. Слоистая таблетка содержит количество активного агента для немедленного высвобождения при проглатывании и, по меньшей

мере, вторую часть активного агента, которая может немедленно обеспечить количество активного агента в течение 6-12 ч после приема слоистых таблеток. Не менее 15-50% активного агента находится в составе с немедленным высвобождением. В одном варианте реализации настоящего изобретения слоистая таблетка содержит по меньшей мере примерно 80% композиции с немедленным высвобождением активного агента. Остальная часть слоистой таблетки (по массе) может содержать состав с замедленным высвобождением активного агента или может содержать часть состава с замедленным высвобождением активного агента. Составы можно объединять обычным способом, например, в прессе для таблеток, так что после обработки конечная таблетированная лекарственная форма содержит два или более слоев, где, по меньшей мере, первый слой содержит состав с немедленным высвобождением активного агента и второй слой содержит состав с пролонгированным высвобождением активного агента.

В одном варианте реализации настоящего изобретения активный агент составляет по меньшей мере от 20 до 30%, от 30 до 60% или 70% от массы композиции с замедленным высвобождением, при этом остальная представляет собой массу вспомогательных веществ композиции, т.е. наполнителей, смазывающих веществ, полимеров и т.д. Полимер может составлять от 5 до 20% по массе композиции с замедленным высвобождением в одном варианте реализации настоящего изобретения, от 7 до 10% по массе композиции с замедленным высвобождением в одном варианте реализации настоящего изобретения и от 10 до 16,5% по массе композиции с замедленным высвобождением в одном варианте реализации настоящего изобретения. В одном варианте реализации настоящего изобретения полимер представляет собой целлюлозный полимер, например Methocel K4M, и присутствует в количестве примерно 10 мас.%. Состав с замедленным высвобождением можно получать путем прямого прессования или влажной грануляции.

Состав может быть спрессован в таблетки или может быть встроен непосредственно в пищу. Такие композиции должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процентное содержание в композициях и составах может варьироваться, например, от примерно 2 до примерно 60% от массы единицы.

Вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, один или более фармацевтически приемлемых инертных разбавителей; ассимилируемый съедобный носитель; дезинтегратор для облегчения дезинтеграции, например модифицированные производные целлюлозы, модифицированные производные крахмала и т.д., отмечаем, что специалист в данной области понимает, что другие ингредиенты, включая связующие и смазывающие вещества, также могут влиять на профиль растворения лекарственной формы; твердую или мягкую оболочку желатиновой капсулы; дикальцийфосфат; связующее, такое как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; дезинтегрирующий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.д.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; подслащивающий агент, такой как сахароза, лактоза или сахарин; ароматизатор, такой как перечная мята, винтергриновое масло, вишневый ароматизатор; одно или более поверхностно-активных веществ, таких как ионные, неионогенные и/или поверхностно-активные соли желчных кислот, с анионными поверхностно-активными веществами, включая алкилсульфат натрия (лаурилсульфат натрия) и производные сульфосукцината, такие как докрузат натрия, неионогенные поверхностно-активные вещества, включая эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (полисорбаты), такие как TWEEN® 20, TWEEN® 80, TWEEN® 40, SPAN® 20, сложные эфиры жирных кислот полиэтиленгликолей, такие как GELUCIRE® 44/14, GELUCIRE® 50/13, насыщенные полигликолизированные (включая моно-, ди- или три)глицериды, среднепочечные моноглицериды (6-10 атомов углерода), такие как глицерилмонокаприлат (IMWITOR® 308), глицерилмонокапроат (CAPMUL® MCM C-8), глицерил каприлат/капрат (CAPMUL® MCM), полиоксиэтиленглицерил каприлат и полиоксиэтиленглицерил капроат (LABRASOL®), сложные эфиры среднепочечных жирных кислот, такие как глицерилтрикаприлат и глицерилтрикаприлат (MIGLYOL® 612), блок-полимеры этиленоксида и пропиленоксида, блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилена, такие как полксамер 188 (PLURONIC® F-68), полксамер 237 (PLURONIC® F-87), полксамер 338 (PLURONIC® F -108), полксамер 407 (PLURONIC® F-127), полксамер 124 (PLURONIC® L-44), полиоксистеарат-полиэтокселированная (40) стеариновая кислота (MYRJ® 52), этоксилированное касторовое масло-полиэтокселированное (60) гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR® EL), этоксилированная гидростеариновая кислота, полиэтиленгликоль 660 гидроксистеарат (SOLUTOL® HS 15), полиоксиэтиленалкиловые эфиры (12-18 атомов углерода), такие как полиоксил 20 кетостеариловый эфир (ATLAS® G-3713), полиоксил 10 олеиловый эфир (BRIJ® 96, BRIJ® 97, Oleth 10), полиэтиленгликолевый эфир (TRITON™ X-100, TRITON™ X-114, TRITON™ X-405, TRITON™ N-101) и лецитины, такие как фосфолипиды (димиристоил DL- $\alpha$ -фосфатидилхолин), поверхностно-активные соли желчной кислоты, включая дезоксихолевую кислоту, дезоксихолат натрия, холевую кислоту, таурохолат натрия и т.п. Лекарственная форма в виде капсулы также может содержать жидкий носитель. Другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или иным образом модифицировать физическую форму лекарственной формы, например таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком и/или сахаром. Сироп или эликсир могут содержать активный агент, сахарозу в качестве подслащивающего агента, метил и пропилпарабены в качестве консерван-

тов, краситель и ароматизатор.

В вариантах реализации настоящего изобретения в состав также могут быть включены другие ингредиенты.

В одном варианте реализации настоящего изобретения лекарственные формы представляют собой заполненную жидкостью мягкую желатиновую капсулу, содержащую вспомогательные вещества, содержащие липиды, поверхностно-активные вещества и растворители. Капсулы могут содержать составы для немедленного высвобождения, замедленного высвобождения, пролонгированного высвобождения или контролируемого высвобождения.

Состав может содержать вспомогательные вещества, такие как одна или более жирных кислот. Способ включает растворение, плавление или суспендирование слабо растворимого в воде активного агента в одной или нескольких жирных кислотах, конъюгированных жирных кислотах, (полу)твердых поверхностно-активных веществах с высоким значением ГЛБ и/или в гидрофильных полимерах. Подходящие жирные кислоты включают  $C_{10}$ - $C_{18}$  жирные кислоты, предпочтительно  $C_{16}$ - $C_{18}$  жирные кислоты. Подходящие конъюгированные жирные кислоты включают  $C_{10}$ - $C_{18}$  жирные кислоты, предпочтительно  $C_{16}$ - $C_{18}$  жирные кислоты, конъюгированные с глицерином (например, моноглицеридами), моносахаридами и/или полиэтиленгликолем (ПЭГ). Подходящие гидрофильные полимеры включают полоксамеры и полочсамины.

Подходящие жирные кислоты включают  $C_{10}$ - $C_{18}$  жирные кислоты, более предпочтительно  $C_{16}$ - $C_{18}$  жирные кислоты. Примерами жирных кислот являются, но не ограничиваются ими, додекановая (лауриновая) кислота, тетрадекановая (миристиновая) кислота, гексадекановая (пальмитиновая) кислота, гептадекановая (маргариновая) кислота, октадекановая (стеариновая) кислота, эйкозановая (арахидиновая) кислота, докозановая (бегеновая) кислота, тетракозановая (лигноцериновая) кислота, гексакозановая (цериновая) кислота, гептакозановая (карбоцериновая) кислота, октакозановая (монтановая) кислота, триаконтановая (мелиссиновая) кислота, дотриаконтановая (лацериновая) кислота, тритриаконтановая (церомелитическая) кислота, тетратриаконтановая (геддовая) кислота и пентатриаконтановая (церопластовая) кислота. Жирные кислоты могут быть насыщенными жирными кислотами, мононенасыщенными жирными кислотами, полиненасыщенной жирной кислотой или их комбинациями.

Масла, например растительные масла, такие как соевое масло, могут использоваться отдельно или в сочетании с перечисленными выше материалами покрытия. Соевое масло содержит 14,4% насыщенных жирных кислот, 23,3% мононенасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая кислота, и 57,9% полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая кислота и  $\alpha$ -линолевая кислота.

В одном варианте реализации настоящего изобретения жирная кислота ковалентно связана с глицерином, моносахаридом, таким как сорбит или сорбитан, полиалкиленоксидом, таким как полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, или их комбинациями. Эти материалы называются конъюгированными жирными кислотами. Подходящие конъюгированные жирные кислоты включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры полиэтиленгликоля жирных кислот, такие как коммерчески доступные под торговым названием GELUCIRE®, сложные эфиры сорбитана жирных кислот, такие как моностеарат сорбитана, сложные эфиры жирных кислот глицерина, жирные кислоты перечислены выше, такие как бегенат глицерина и моностеарат глицерина, и их комбинации.

Диапазон концентрации жирной кислоты составляет от примерно 1 до примерно 20 мас.% композиции, предпочтительно от примерно 5 до примерно 15 мас.% композиции (микрочастицы и носитель).

На нерастворимый в воде активный агент может быть нанесено покрытие одного или более поверхностно-активных веществ, отдельно или в комбинации с одной или более жирными кислотами или конъюгированными жирными кислотами и/или одним или более гидрофильными полимерами. В одном варианте реализации настоящего изобретения поверхностно-активное вещество имеет значение ГЛБ больше чем примерно 10, больше чем примерно 12, больше чем примерно 14 или больше чем примерно 16 (по шкале от 1 до 18). Поверхностно-активные вещества, имеющие требуемый ГЛБ, известны в данной области техники. Поверхностно-активное вещество может быть анионным, катионным или неионогенным. В одном варианте реализации настоящего изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество.

Примеры таких поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, полисорбат 20, 40 и 80 (доступные в продаже под коммерческим обозначением TWEEN®), полиоксиэтиленмоностеарат, некоторые сложные эфиры сахара, такие как монолаурат сахарозы, этоксилированные нонилфенолы, альфа-олефинсульфонаты, этоксилированные талловые амины, блок-сополимеры этиленоксида/пропиленоксида, этоксилированные соевые амины, жирные кислоты и спирты, полиэтоксилированное касторовое масло, полисорбаты, полиоксиэтиленалкиловые эфиры и полиоксиэтиленстеараты.

В одном варианте реализации настоящего изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество с высоким ГЛБ, содержащее цепь жирной кислоты. Подходящие поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, полиэтоксилированное касторовое масло, полисорбаты, полиоксиэтиленалкиловые эфиры и полиоксиэтиленстеараты.

Производные полиоксиэтиленового касторового масла содержат преимущественно рицинолеило-

вый глицерин, этоксилированный 30-50 молекулами этиленоксида. Полисорбаты или сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот представляют собой ряд частичных сложных эфиров жирных кислот сорбита и его ангидридов, сополимеризованных с примерно 20, 5 или 4 молями этиленоксида на каждый моль сорбита и его ангидридов. Полученный продукт представляет собой смесь молекул, имеющих широкий диапазон молекулярных масс. Полиоксиэтиленовые алкиловые эфиры представляют собой ряд полиоксиэтиленгликолевых эфиров линейных жирных спиртов (н-спиртов), таких как лауриловый, миристиловый, цетиловый и стеариловый спирт. Полиоксиэтиленстеараты получают путем полиэтоксирования стеариновой кислоты.

Не желая связывать себя какой-либо теорией, полагают, что гидрофильная часть поверхностно-активного вещества повышает совместимость активного агента с водной средой растворения *in vitro* или *in vivo* и что боковая цепь жирной кислоты усиливает поглощение путем окисления жирных кислот. Во время окисления жирных кислот расходуется внутриклеточный  $Ca^{2+}$ , что приводит к расширению щелевых контактов, что позволяет пропускать активный агент между клетками. Кроме того, такие покрытые частицы могут быть более стабильными, чем лекарственное средство отдельно, например, за счет предотвращения окисления активного агента.

Концентрация поверхностно-активного вещества составляет от примерно 1 до примерно 50%, предпочтительно от примерно 5 до примерно 15% по массе композиции (микрочастицы и носитель).

Подходящие гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются ими, полоксамеры, полксамины, полиэтиленгликоли, поливиниловые спирты, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, целлюлозные материалы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, желатин, карбоксиметилцеллюлоза и полипептиды.

Диапазон концентрации гидрофильного полимера составляет от примерно 1 до примерно 50% по массе композиции, более предпочтительно от примерно 5 до примерно 15% по массе композиции. Если гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль, концентрация составляет от примерно 1 до примерно 80% от массы композиции, от примерно 30 до примерно 60%, от примерно 35 до примерно 60% или от примерно 40 до около 60% по массе композиции (микрочастицы и носитель).

В одном варианте реализации настоящего изобретения микрочастицы образуются при помощи добавления смеси лекарственного средства и материала(материалов) покрытия к фармацевтически приемлемому носителю. В одном варианте реализации настоящего изобретения носитель представляет собой гидрофильный или липофильный носитель. Полученные частицы суспендируют в носителе. Носитель может представлять собой один компонент или смесь компонентов. Носитель может содержать растворители, поверхностно-активные вещества или другие вспомогательные вещества. Материалы-носители могут изменять скорость высвобождения лекарственного средства из микрочастиц и/или скорость растворения лекарственного средства. Композиции могут проявлять двухфазный профиль высвобождения из-за свойств контролируемого высвобождения микрочастиц и свойств контролируемого высвобождения носителя. Изменение качественного и количественного состава материалов-носителей может позволить модулировать профиль высвобождения активного агента. Носитель может содержать одно или более вспомогательных веществ, регулирующих скорость высвобождения активного агента. Примеры вспомогательных веществ, регулирующих скорость, включают, без ограничения, глицерилбегенат, GELUCIRE®, CREMOPHOR®, гидрогенизированное растительное масло, пчелиный воск, целлюлозные полимеры, такие как гипромеллоза, альгинаты, CARBOPOL® и их комбинации.

В одном варианте реализации настоящего изобретения носитель представляет собой гидрофильный носитель, содержащий поверхностно-активное вещество, имеющее значение ГЛБ больше примерно 10, более примерно 12, больше примерно 14 или больше примерно 16 и/или являющееся водорастворимым. Примеры гидрофильных носителей включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоли, полиоксиэтилен-32 лауриновые глицериды (доступны у компании Abitech под торговой маркой ACCONON® M-44), полиоксиэтилен-8 каприловые глицериды (доступны у компании Abitech под торговой маркой ACCONON® MC-8) и гликофуrol. Гидрофильный носитель может дополнительно содержать один или более смешивающихся растворителей, таких как глицерин, этанол, гликофуrol и каприлокапроил макрогол-8 (доступен от компании Gattefosse SA, Saint Priest, Франция под торговым наименованием LABRASOL®).

В одном варианте реализации настоящего изобретения гидрофильный носитель представляет собой воду или спирт. В другом варианте реализации настоящего изобретения носитель представляет собой смесь гидрофильных носителей, содержащую полиэтиленгликоль и необязательно одно или более поверхностно-активных веществ и/или воды. В определенном варианте реализации настоящего изобретения гидрофильный носитель представляет собой смесь ПЭГ 400 (например, 57% по массе композиции), воду (например, 8% по массе композиции) и TWEEN® 20 (например, 10% по массе композиции). Гидрофильный носитель также может содержать CREMOPHOR® RH 40. Концентрация гидрофильного носителя в целом составляет от примерно 50 до примерно 85 мас.% композиции (микрочастицы и носитель), предпочтительно от примерно 70 до примерно 80 мас.% композиции.

В другом варианте реализации настоящего изобретения носитель представляет собой липофильный

носитель. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения липофильный носитель имеет значение ГЛБ менее примерно 10 и/или растворим в масле. Иллюстративные липофильные масляные носители включают, но не ограничиваются ими, растительные масла, среднепечечные моно-, ди- и триглицериды, глицерилстеараты (доступные от Sasol под торговым наименованием IMWITOR®), полиоксиэтилированные олеиновые глицериды (доступны от Gattefosse, SA, Saint Priest, Франция, под торговым наименованием LABRAFIL®), минеральные масла, моно- и диглицеридные эмульгаторы, такие как глицерилмоноолеат, глицерилмонокапрат, глицерилмонокаприлат, монокаприлат пропиленгликоля и монолаурат пропиленгликоля (доступный от Abitec Corp., Columbus, Ohio, под торговым наименованием CAPMUL®), и диметилполисилоксаны, такие как симетикон.

Концентрация липофильного носителя в целом составляет от примерно 10 до примерно 50 мас.% композиции (микрочастицы и носитель), предпочтительно от примерно 5 до примерно 35 мас.% композиции.

Описанные композиции могут содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые считаются безопасными и эффективными и могут вводиться индивидууму без возникновения нежелательных биологических побочных эффектов или нежелательных взаимодействий. Типичные добавки включают, но не ограничиваются ими, растворители, суспендирующие агенты, диспергаторы, буферы, pH-модифицирующие агенты, агенты, модифицирующие изотоничность, консерванты, противомикробные агенты и их комбинации.

Подходящие добавки для включения в композиции, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты (например,  $\alpha$ -токоферолы, такие как ацетат витамина E, аскорбиновая кислота, бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол); полярные растворители (например, вода, пропиленгликоль и глицерин); гидрофобные растворители (например, кукурузное масло, касторовое масло, соевое масло, оливковое масло, рыбий жир, арахисовое масло, масло мяты перечной, масло сафлора, кунжутное масло, среднепечечные триглицериды, каприловые триглицериды, каприновые триглицериды, полученные из кокосового масла или масла пальмового дерева); и агенты, повышающие вязкость (например, желатин, глицерин, каррагинан, коллоидный диоксид кремния, гидрогенизированное растительное масло, повидон и альгинат пропиленгликоля).

Композиции микрочастиц, описанные в настоящем документе, обычно приготовлены для перорального или парентерального введения. Подходящие пероральные лекарственные формы включают капсулы, такие как твердые или мягкие, желатиновые или нежелатиновые капсулы, или пероральные суспензии или сиропы (например, фиг. 21). Подходящие парентеральные препараты включают суспензии.

В одном варианте реализации настоящего изобретения составы микрочастиц (микрочастицы, суспендированные в гидрофильном или липофильном носителе) заключены в капсулу, такую как твердая или мягкая капсула. Капсулы могут быть получены из натуральных и/или синтетических пленкообразующих полимеров. Подходящие натуральные пленкообразующие материалы включают, но не ограничиваются ими, желатин. Нежелатиновые капсулы включают, но не ограничиваются ими, капсулы, полученные из каррагинана, шеллака, альгинатов, пектина и зеинов. Подходящие синтетические пленкообразующие полимеры включают, но не ограничиваются ими, метилцеллюлозу, сукцинат ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталат целлюлозы и акрилаты, такие как полиметакрилат.

Композиции также могут быть заключены в энтеросолюбильную капсулу, где указанная капсула покрыта энтеросолюбильным покрытием или оболочка капсулы содержит энтеросолюбильный полимер, как описано в WO 2004/030658, Banner Pharmacaps, Inc.

Капсулы с твердой оболочкой обычно готовятся путем образования двух половинок капсулы, заполнения одной из половинок раствором для заполнения и затем закрытия половинок капсулы с получением готовой капсулы. Мягкие желатиновые капсулы обычно готовят при помощи инкапсулирования с вращающейся матрицей. Такие способы известны в данной области техники.

Оболочка капсулы может содержать одну или несколько добавок. Подходящие добавки для оболочки включают пластификаторы, замутнители, красители, увлажнители, консерванты, ароматизаторы, буферные соли и кислоты и их комбинации.

Пластификаторы - это химические вещества, добавленные к желатину для того, чтобы сделать материал более мягким и более гибким. Подходящие пластификаторы включают, но не ограничиваются ими, глицерин, растворы сорбита, представляющие собой смеси сорбита и сорбитана, и другие многоатомные спирты, такие как пропиленгликоль и мальтит, или их комбинации.

Замутнители используются для того, чтобы сделать оболочку капсулы мутной, когда инкапсулированные активные агенты чувствительны к свету. Подходящие замутнители включают диоксид титана, оксид цинка, карбонат кальция и их комбинации.

Красители могут использоваться в маркетинговых целях и для идентификации/дифференциации продукта. Подходящие красители включают синтетические и натуральные красители и их комбинации.

Увлажнители могут использоваться для подавления водной активности мягкой оболочки. Подхо-

дящие увлажнители включают глицерин и сорбит, которые часто являются компонентами композиции пластификатора. Из-за низкой активности воды в сухих, правильно хранимых мягких капсулах наибольший риск поражения микроорганизмами представляют собой плесень и дрожжи. По этой причине в оболочку капсулы можно добавлять консерванты. Подходящие консерванты включают алкиловые сложные эфиры п-гидроксибензойной кислоты, такие как метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и гептиловые эфиры (в совокупности называемые "парабены") или их комбинации.

Для маскировки неприятных запахов и вкусов составов можно применять ароматизаторы. Подходящие ароматизаторы включают синтетические и натуральные ароматизаторы. Применение ароматизаторов может создавать проблемы из-за присутствия альдегидов, которые могут сшивать желатин. В результате можно применять буферные соли и кислоты в сочетании с альдегидсодержащими ароматизаторами, чтобы ингибировать сшивание желатина.

Также можно применять среднецепочечные триглицериды. Используемый в настоящем документе термин "среднецепочечные триглицериды" обозначает  $C_6$ - $C_{12}$  сложноэфирные цепи, образованные путем этерификации глицерина с тремя жирными кислотами. Существуют различные источники среднецепочечных триглицеридов, например кокосовое масло, пальмоядровые масла и т.д. Фракционированные кокосовые масла являются наиболее часто используемыми источниками среднецепочечных триглицеридов. Примеры коммерчески доступных среднецепочечных триглицеридов могут включать MIGLYOL® 810, 812 или 881, производимые Sasol Germany GmbH, CAPTEX® 300, 355 или 810D, производимые Abitec Corporation, NEOBEE® M5, производимый компанией Stepan, CRODAMOL® GTC/C, производимый компанией Croda Inc, и LABRAFAC® Lipophile WL 1349, производимый Gattesfosse Group. В одном иллюстративном варианте реализации настоящего изобретения среднецепочечный триглицерид может содержать CAPTEX® 355, который представляет собой триглицерид каприловой ( $C_8$ )/каприновой ( $C_{10}$ ) кислоты.

В фармацевтический состав можно включать различные количества среднецепочечных триглицеридов. В одном или нескольких вариантах реализации фармацевтический состав может содержать от примерно 50 до примерно 95 мас.% среднецепочечных триглицеридов или от примерно 85 до примерно 95 мас.% среднецепочечных триглицеридов. Кроме того, в примерных вариантах реализации фармацевтический состав может содержать от примерно 100 мг до примерно 300 мг, или от примерно 200 мг до 300 мг среднецепочечных триглицеридов, или от примерно 225 мг до 275 мг среднецепочечных триглицеридов, или примерно 250 мг среднецепочечных триглицеридов.

Подобно среднецепочечным триглицеридам "среднецепочечные моноглицериды" и "среднецепочечные диглицериды" представляют собой  $C_6$ - $C_{12}$  сложноэфирные цепи, образованные путем этерификации глицерина с одной жирной кислотой или двумя жирными кислотами соответственно. Примеры коммерчески доступных среднецепочечных моно/диглицеридов могут включать продукты CAPMUL®, производимые Abitec. Предполагается также использовать среднецепочечные моно/диглицеридные соединения, которые также включают среднецепочечные триглицериды, например коммерчески доступные композиции IMWITOR®, производимые Sasol.

В иллюстративных вариантах реализации настоящего изобретения среднецепочечные моно/диглицериды могут содержать CAPMUL® MCM, содержащий среднецепочечные моно/диглицериды каприловой ( $C_8$ )/каприновой ( $C_{10}$ ) кислоты. Хотя все сорта продуктов линии CAPMUL® MCM пригодны для применения в настоящем изобретении, например, сорт по национальному формуляру (NF) или CAPMUL® MCM EP, может быть желательным использовать сорт EP (по Европейской Фармакопее), так как он содержит 3% глицерина, тогда как сорт NF содержит 7% глицерина.

В соответствии с одним или несколькими вариантами реализации настоящего изобретения фармацевтический состав может содержать от примерно 5 до примерно 25 мас.% среднецепочечных моно/диглицеридов или от примерно 5 до примерно 15 мас.% среднецепочечных моно/диглицеридов. Кроме того, в примерных вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтический состав может содержать от примерно 20 до примерно 50 мг по массе среднецепочечных моно/диглицеридов, или от примерно 25 до 30 мг среднецепочечных моно/диглицеридов или примерно 25 мг среднецепочечных моно/диглицеридов.

Без ограничения теорией смесь среднецепочечных триглицеридов и среднецепочечных моно/диглицеридов важна для биодоступности активного ингредиента внутри мягкой желатиновой капсулы, заполненной жидкостью. Мягкая желатиновая капсула может содержать только среднецепочечные моно/диглицериды, но при этом твердая желатиновая капсула, содержащая только среднецепочечные моно/диглицериды, может не обеспечивать требуемую физическую стабильность готовых лекарственных форм. Однако смесь среднецепочечных триглицеридов и среднецепочечных моно/диглицеридов внутри твердой желатиновой капсулы может обеспечить требуемую стабильность продукта, растворимость и биодоступность активного фармацевтического ингредиента.

Следовательно, массовое отношение среднецепочечных триглицеридов к среднецепочечным моно/диглицеридам в соответствии с настоящим изобретением улучшает растворимость и стабильность активного фармацевтического ингредиента (например, дугастерида) в неэмульгированной смеси до и

после добавления смеси в капсулу. Среднецепочечные триглицериды и среднецепочечные моно/диглицериды могут присутствовать в массовом соотношении от примерно 10:1 до примерно 5:1 или от примерно 10:1 до примерно 7:1.

В дополнение к указанным выше компонентам можно применять другие вспомогательные вещества, известные специалисту в данной области, например вспомогательные вещества, используемые в композиции для полости рта, могут представлять собой разбавители, связующие, смазывающие вещества, разрыхлители, ароматизаторы, красители, стабилизаторы, скользящие вещества, пластификаторы, консерванты и подсластители.

Разбавители могут включать жидкие разбавители, такие как любой длинноцепочечный триглицерид (арахидное масло, миндальное масло, арахисовое масло, пальмовое масло, пальмоядровое масло, масло из семян черной смородины, масло рисовых отрубей, соевое масло, масло канолы, кукурузное масло, кокосовое масло, масло хлопкового семени, касторовое масло, оливковое масло, масла ним, кунжутное масло, масло примулы, растительное масло, Lipex 108 (Abitec), масло зародышей пшеницы, рыбий жир, рапсовое масло, подсолнечное масло и масло сафолы. Предполагается, что в альтернативных вариантах реализации настоящего изобретения можно применять другие разбавители, например, разбавители, выбранные из кальций-алюминиевых силикатов (SIPERNAT® 106PQ), карбоната кальция, фосфата кальция двухосновного, фосфата кальция трехосновного, сульфата кальция, микрокристаллической целлюлозы, силицифицированной микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, декстратов, декстрозы, фруктозы, лактита, безводной лактозы, моногидрата лактозы, дигидрата лактозы, тригидрата лактозы, сорбита маннита, крахмала, прежелатинизированного крахмала, сахарозы, талька, ксилита, мальтозы, мальтодекстрина, мальтита, диоксида кремния, НРМС и их комбинаций.

Технология изготовления включает путь введения, тип состава, неактивные ингредиенты, высвобождение активного агента, стабильность, масштабируемость, новые способы получения активного агента, новые способы приготовления.

Оценка эффективности *in vivo* включает фармакокинетические данные, такие как  $pK/pD$ , такие как  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , кривая концентрации в плазме, эффективность, побочные эффекты и т.д.

Другие профили высвобождения включают, но не ограничиваются ими, контролируемый, кишечный, устойчивый, быстрый, многофазный и т.д.

Другие известные применения, а также применения, которые еще будут идентифицированы, заявленных композиций домперидона и дейтерированного домперидона включены в настоящее изобретение.

Каждая из ссылок, приведенных ранее, а также перечисленных ниже, полностью включена в настоящее описание посредством ссылки:

Chang and Robinson, Chapter 4: Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 3, Eds. Lieberman, Lachman, and Schwartz, Marcel Dekker, Inc., 1991

Campbell and Sackett, Chapter 3: Film coating, Pharmaceutical Unit Operations: Coating, edited by Avis, Shukla, and Chang, Interpharm Press, Inc., 1999.

Youssef et al., Identification of Domperidone Metabolites in Plasma and Urine of Gastroparesis Patients with LC-ESI-MS/MS, Xenobiotica 43 (2013) 1073-1083.

Michaud et al., An Improved HPLC Assay with Fluorescence Detection for the Determination of Domperidone and Three Major Metabolites for Application to *in vitro* Drug Metabolism Studies, J. Chromatogr. B, 852 (2007) 611-616.

Описанные композиции содержат терапевтическое количество домперидона или дейтерированного домперидона или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно вспомогательное вещество. Вспомогательное вещество может, например, способствовать доставке активного агента. Как описано выше, могут быть включены другие активные агенты, например обезболивающие агенты, анестетики, антиоксиданты, противомикробные агенты, противогрибковые средства, витамины и т.д.

В фармацевтические композиции можно включать один или более обезболивающих агентов для облегчения боли, которая может возникнуть при гастропарезе. Примеры анальгетиков включают, но не ограничиваются ими, простые анальгетики, такие как парацетамол или аспирин; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), такие как ибупрофен, диклофенак натрия или напроксен натрия; и/или опиоиды, такие как кодеин, дигидрокодеин, кодеинфосфат, фентанил, метадон, гидрохлорид трамадола, гидрохлорид декстропропоксила, морфин, оксикодон, бупренорфин или гидрохлорид петидина.



В фармацевтические композиции можно включать один или более анестетиков для индукции временного и обратимого отсутствия болевых ощущений, вызванных гастропарезом. Примеры анестетиков включают, но не ограничиваются ими, один или более из лидокаина, бензокаина, бупивакаина, артикаина, кокаина, этидокаина, флекамида, мепивакаина, прамоксина, прилокалина, прокаина, хлоропрокаина, оксипрокаина, пропаракаина, ропивакаина, тетракаина, диклонина, дибукаина, хлороксиленола, цинхокаина, дексивакаина, диамокаина, гексилкаина, левобупивакаина, пропоксикаина, пиррокаина, ризокаина, родокаина и их фармацевтически приемлемых производных.

В фармацевтические композиции можно включать один или более антиоксидантов. Примеры антиоксидантов включают, но не ограничиваются ими, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА), эдетаты (ЭДТА), монотиоглицерин, аскорбат натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит натрия, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксанизол (ВНА), бисульфит натрия, триглицерин, витамин Е или его производное и пропилгаллат.

В одном варианте реализации настоящего изобретения домперидон или дейтерированный домперидон и необязательно любой другой агент включены в частицы или на частицах, включая наночастицы. Частицы домперидона или дейтерированного домперидона могут быть суспендированы или диспергированы в водной среде. Размер частиц, таким образом, может варьироваться от микрочастиц (мкм) до наночастиц (нм).

Человека или другое млекопитающее, страдающее гастропарезом или другими расстройствами подвижности желудочно-кишечного тракта, можно лечить путем периодического введения описанных фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению один или несколько раз в сутки. Фармацевтические агенты, включая домперидон или дейтерированный домперидон и любой дополнительный терапевтический агент, присутствуют в композиции в количестве, составляющем терапевтически эффективную дозу. Терапевтически эффективная доза представляет собой количество фармацевтического агента, которое при лечении приводит к снижению симптомов в какой-либо степени относительно состояния этих симптомов до введения дозы.

Фармацевтические композиции можно вводить от одного до четырех раз в сутки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения домперидон или дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,5 до 100 мг, или в диапазоне от 0,05 до 10,0%, или в диапазоне от 0,07 до 1,43 мг/кг. В одном варианте реализации настоящего изобретения домперидон или дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 1 до 60 мг, или от 0,1 до 6,0%, или в диапазоне от 0,014 до 0,86 мг/кг. В одном варианте реализации настоящего изобретения домперидон или дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 2,0 до 30 мг, или от 0,2 до 3,0%, или в диапазоне от 0,028 до 0,43 мг/кг.

Составы также могут содержать вспомогательные вещества. Примеры вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, связующие, наполнители, растворители, смазывающие вещества, антиоксиданты, буферные агенты, соли, поверхностно-активные вещества, витамины, пигменты, ароматизаторы, дезинтегрирующие агенты и/или пластификаторы.

Твердые вспомогательные вещества могут быть добавлены к фармацевтической композиции, а затем измельчены и сформованы в таблетки. Типичные твердые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, сахара, включая лактозу, сахарозу, сукралозу, маннит или сорбит; материалы на основе целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, трагакантовую камедь, желатин, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу и/или карбоксиметилцеллюлозу натрия. Вспомогательные вещества для облегчения дезинтеграции таблеток при проглатывании включают, но не ограничиваются ими, агар, альгиновую кислоту и/или ее соли, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, целлюлозу цитрусовых, лаурилсульфат натрия, бентонит, натрий крахмалгликолят, карбоксиметилцеллюлозу кальция, глины, камеди, древесную целлюлозу, порошок натуральной губки и/или катионообменные смолы.

Композиция может содержать другие вспомогательные вещества и добавки для модификации одной или более характеристик композиции, таких как способность к нанесению покрытий, вязкость, вкусовые качества и т.д. Вспомогательные вещества для улучшения вкуса могут включать, но не ограничиваются ими, сахара, такие как лактоза, сахароза, сукралоза, декстроза, маннит или сорбит; натуральные подсластители, такие как мед; добавки на основе целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал; другие подсластители, такие как алитам, аспартам, цикламинная кислота и ее соли, дигидрохалконы, глицирризинаты, монеллин, сахарин натрия, тауматин или ацесульфам калия; и/или другие подсластители или ароматизаторы.

Необязательные вспомогательные вещества, модифицирующие вязкость, можно добавлять к жидкому составу для изменения характеристик текучести композиции. Характеристики текучести можно модифицировать для совместимости с определенным устройством или механизмом применения для нанесения композиции на место лечения. Примеры вспомогательных веществ, модифицирующих вязкость, включают, но не ограничиваются ими, глицерин, карбомерный гомополимер, карбомерный сополимер, арабийскую камедь (гуммиарабик), агар, алюмосиликат магния, альгинат натрия, стеарат натрия, ламинарию, бентонит, карбомер, каррагинан, цератонию, хрящевую водоросль, декстрозу, фурцелларан, же-

латин, камедь гатти, гуаровую камедь, камедь стеркулии, трагакантовую камедь, ксантановую камедь, гекторит, лактозу, мальтодекстрин, маннит, сахарозу, сорбит, мед, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, полиэтиленгликоли, целлюлозу, этилцеллюлозу, этилгидроксиэтилцеллюлозу, этилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, полигидроксиэтилметакрилат, оксиполижелатин, пектин, полигелин, пропиленкарбонат, сополимер метилвинилового эфира/малеинового ангидрида (PVM/MA), полиметоксиэтилметакрилат, полиметоксиэтоксипропилметакрилат, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу (СМС) (включая ее соли), диоксид кремния, поливинилпирролидон (ПВП) и/или SPLENDA®.

Фармацевтические композиции также могут включать, без ограничения, один или более из следующего: связующие, наполнители, растворители, смазывающие вещества, антиоксиданты, буферные агенты, соли, поверхностно-активные вещества, витамины, пигменты, ароматизаторы, дезинтегрирующие агенты и/или пластификаторы. Примеры связующих включают, но не ограничиваются ими, любой из ранее описанных крахмалов, таких как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал и/или картофельный крахмал, целлюлозные производные, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза и т.д., полиэтиленоксидные полимеры POLYOX™ любой молекулярной массы или сорта, облученные или не облученные, поливинилпирролидон (ПВП), порошок микрокристаллической целлюлозы AVICEL® и т.д. Примеры наполнителей включают, но не ограничиваются ими, любой из ранее описанных сахаров и крахмалов, целлюлозу, соли кальция, диатомовую землю и/или диоксид титана. Примеры буферов включают, но не ограничиваются ими, ацетатные буферы, цитратные буферы и/или фосфатные буферы.

Поверхностно-активные вещества, добавленные к фармацевтической композиции, могут быть анионными, катионными, неионогенными или цвиттерийными. Примеры поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, алкилсульфаты натрия (например, додецилсульфат натрия (SDS)), поверхностно-активные вещества с катионами четвертичного аммония и пиридиния, полисорбаты, сложные эфиры сорбитана, желчные кислоты, соли желчных кислот, эфиры ноноксина или полиоксиэтиленгликоля и/или полоксамеры. Примеры смазочных материалов включают, но не ограничиваются ими, тальк, гидрогенизированные жирные масла, стеарат магния, стеарат кальция и/или стеариновую кислоту. Ароматизаторы могут включать натуральные или синтетические ароматизаторы. Пластификаторы включают, но не ограничиваются ими, глицерин и сорбит.

Фармацевтические композиции для лечения гастропареза и других расстройств подвижности желудочно-кишечного тракта с домперидоном или дейтерированным домперидоном можно приготавливать для местного перорального введения на поверхности слизистой оболочки. Технологии мукоадгезивной доставки обеспечивают безопасную и эффективную доставку домперидона или дейтерированного домперидона через слизистую оболочку полости рта. Такие технологии мукоадгезивной доставки включают все способы диффузии в слизистой оболочке полости рта: (i) пассивную диффузию, в том числе транс-клеточную (через клетки) и параклеточную (когда материал проходит через богатые липидами домены вокруг клеток), (ii) перенос, опосредуемый носителями, и (iii) эндоцитоз/экзоцитоз, когда материал активно поглощается и экскретируется клетками по эндоцитарному пути. Биоадгезия, также известная как мукоадгезия, определяет способность биологического или синтетического материала налипать или "прилипать" к слизистой оболочке, что приводит к адгезии материала к ткани в течение длительного времени. Эта способность обеспечивает применение в доставке лекарственных средств и улучшает биодоступность лекарственного средства, что является результатом увеличения времени, в течение которого биоадгезивная лекарственная форма контактирует с поглощающими тканями, по сравнению со стандартной лекарственной формой. Чтобы материал был биоадгезивным, он должен взаимодействовать со слизью. Слизь представляет собой сильно гидратированный, вязкий анионный слой гидрогеля, защищающий слизистую оболочку. Муцин состоит из гибких гликопротеиновых цепей.

В этом варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит терапевтическое количество домперидона или дейтерированного домперидона и необязательно любое другое активное средство, если оно присутствует, и по меньшей мере одно вспомогательное вещество, которое может содержать мукоадгезив или биоадгезив для увеличения продолжительности контакта между фармацевтически активным агентом и слизистой оболочкой полости рта и для увеличения абсорбции активного агента слизистой оболочкой. Поверхность поглощения представляет собой поверхность ткани под слизистой оболочкой полости рта, для нанесения на которую предназначен фармацевтически активный агент. Фармацевтические композиции можно наносить в виде мазей, кремов, лосьонов, гелей, порошков или паст, и их можно наносить на участки для лечения с окклюзией или без окклюзии при помощи пленок, лент или специальных адгезивных бинтов. Композиции могут также содержать носитель для облегчения введения композиции к слизистой оболочке полости рта.

Иллюстративные мукоадгезивные или биоадгезивные вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, полимеры природного, синтетического или биологического происхождения; липиды, фосфолипиды и т.д. Примеры натуральных и/или синтетических полимеров включают производные

целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая гидроксипропилцеллюлоза и т.д.; природные камеди, такие как гуаровая камедь, ксантановая камедь, камедь бобов рожкового дерева, камедь карайи, вигум и т.д.; полиакрилаты, такие как полимеры CARBOPOL®, поликарбофил и т.д.; альгинаты, тиолсодержащие полимеры, полиоксиэтилены, линейные или разветвленные полиэтиленгликоли (ПЭГ) с молекулярными массами предпочтительно между 1000 и 40000 Да, декстраны любого происхождения с молекулярными массами предпочтительно между 1000 и 40000 Да, блок-сополимеры, например комбинации молочной кислоты и гликолевой кислоты, как PLA, PGA, PLGA с различными вязкостью, молекулярными массами и отношениями молочной кислоты к гликолевой кислоте; блок-сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля с любыми количеством и комбинациями повторяющихся звеньев, такие как блок-сополимеры PLURONIC®, блок-сополимеры TETRONIC® или блок-сополимеры GENAPOL®, комбинация звеньев вышеуказанных сополимеров, связанных физически или химически, например смеси сополимеров PEG-PLA или PEG-PLGA. Биоадгезивный материал может быть выбран из полиэтиленгликолей, полиоксиэтиленов, полимеров полиакриловой кислоты, таких как полимеры CARBOPOL® (такие как CARBOPOL® 71G, 934P, 971P 974P) и поликарбофилы (такие как NOVEON® AA-1, CA-1 и CA-2 поликарбофилы), целлюлозы и ее производных, полиэтиленгликоля, полимеров CARBOPOL® и/или производных или комбинаций целлюлозы; растворимого поливинилпирролидинового полимера (ПВП), карбомерного гомополимера, карбомерного сополимера, одного или более мальтодекстринов, альгината, поперечно-сшитого геля альгинатной камеди, набухающего в воде, но нерастворимого в воде волокнистого поперечно-сшитого карбоксифункционального полимера, гидрофильной полисахаридной камеди, тиомеров, например тиолированного хитозана, тиолированного поликарбофила, тиолированного альгината, тиолированных производных целлюлозы, тиолированной карбоксиметилцеллюлозы, тиолированной полиакриловой кислоты или тиолированных полиакрилатов; лектина, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), производных целлюлозы, сополимеров HPMA, вододиспергируемого поликарбоксилированного винилового полимера, катионных полимеров, неионных полимеров или анионных полимеров. Катионные полимеры включают, но не ограничиваются ими, хитозан (Wella "низкая вязкость"), хитозан (Wella "высокая вязкость"), хитозан (Dr. Knapszyk), daichitosan H, daichitosan VH, Sea Cure 240, Sea Cure 210+, хитозан (Sigma), смесь поликарбофил/диахитозан VH, DEAE-декстран и аминодекстан. Неионные полимеры включают, но не ограничиваются ими, склероглюкан, Не-крахмал и HPC. Анионные полимеры включают, но не ограничиваются ими, карбоксиметилцеллюлозу (CMC) с низкой, средней или высокой вязкостью, пектин, ксантановую камедь и/или поликарбофил. В одном варианте реализации настоящего изобретения мукоадгезивный агент представляет собой полимер CARBOPOL® и/или производное целлюлозы.

Хитозан, благодаря своим мукоадгезивным свойствам (Lehr et al., 1992) и благоприятным токсикологическим свойствам, является усилителем абсорбции в кишечном эпителии. Хитозан глутамат уменьшал транспителиальное электрическое сопротивление (TEER) *in vitro* в культуре линии эпителиальных клеток (Caco-2) (Borchard et al., 1996) и значительно увеличивал перенос гидрофильных молекул, таких как [<sup>14</sup>C]маннит, молекулярная масса (MW) 182,2, и флуоресцеин-декстран (MW 4400) в монослоях клеток Caco-2 (Artursson et al. 1994; Borchard et al., 1996; Schipper et al., 1996). Аналогичным образом, перенос пептидного лекарственного средства 9-дезглицинамида, 8-аргинин-вазопрессина (DGAVP, MW 1412) заметно увеличивался после совместного введения с глутаматом хитозана в монослой клеток Caco-2 (Luessen et al., 1997). Соли хитозана, такие как глутамат хитозана и гидрохлорид хитозана, используют *in vivo* в качестве усилителей абсорбции для пептидных лекарств. Назальное применение инсулина с глутаматом хитозана значительно снижало уровень глюкозы в крови крыс и овец (Illum et al., 1994), а интрадуоденальное применение бусерелина (MW 1299,5) и гидрохлорида хитозана в гелевом составе увеличивало абсолютную биодоступность бусерелина от 0,1±0,1 до 5,1±1,5% (Luessen et al., 1996a). Эти увеличения абсорбции можно объяснить влиянием хитозана на целостность плотных контактов эпителия. Плотные контакты играют решающую роль в сохранении селективной барьерной функции клеточных мембран и в уплотнении клеток с формированием сплошного клеточного слоя, через который не могут проникнуть даже небольшие молекулы. Однако плотные контакты проницаемы для воды, электролитов и других заряженных или незаряженных молекул до определенного размера (Madara 1989; Wilson and Washington 1989). Известно, что плотные контакты реагируют на изменения концентрации кальция, циклического АМФ (цАМФ), осмолярности, pH и статуса цитоскелета (Cereijido et al., 1993).

Предполагается, что соли хитозана открывают плотные контакты способом, зависящим от концентрации и pH, позволяя параклеточный транспорт больших гидрофильных соединений. Увеличение транспорта этих соединений может быть связано с взаимодействием положительно заряженной аминогруппы в положении C-2 хитозана с отрицательно заряженными положениями на клеточных мембранах и плотных контактах эпителиальных клеток слизистой оболочки, что позволяет открывать плотные контакты. Известно, что глутамат хитозана вызывает изменения в распределении F-актина (Artursson et al., 1994). Также известно, что фармакологические агенты, которые взаимодействуют с цитоскелетным F-актином, одновременно увеличивают параклеточную проницаемость (Meza et al., 1982). Это согласуется с гипотезой о том, что F-актин прямо или косвенно связан с белками в плотных контактах, такими как

ZO-1 (Madara 1987). Schipper et al. (1997) показали, что хитозан вызывает перераспределение цитоскелетного F-актина и белка плотных контактов ZO-1. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия подтвердила, что хитозан способен открывать плотные контакты и обеспечить переклеточный транспорт крупных гидрофильных соединений (Borchard et al., 1996; Schipper et al., 1997). Мукоадгезия может играть дополнительную роль в этом процессе за счет увеличения времени пребывания лекарственных средств на поверхностях клеток.

В вариантах реализации настоящего изобретения мукоадгезивное/биоадгезивное вспомогательное вещество обычно присутствует в диапазоне от примерно 1 до примерно 50 мас.%, или в диапазоне от примерно 1 до примерно 40 мас.%, или в диапазоне от примерно 2 до примерно 30 мас.%. Можно использовать один мукоадгезив или биоадгезив или их комбинации. Биоадгезия увеличивает время пребывания лекарственной формы в месте абсорбции и, таким образом, может приводить к увеличению био-доступности лекарственного средства. Применение мукоадгезива способствует длительному контакту между фармацевтической композицией и слизистой оболочкой полости рта. При контакте фармацевтической композиции со слизистой оболочкой полости рта влага из слизи пластифицирует мукоадгезив, который затем может консолидироваться со слизистой оболочкой за счет образования слабых связей с гликопротеинами в слизи и/или за счет механического блокирования гликопротеинов и липидов в слизи. Мукоадгезив может увеличивать время контакта фармацевтически активного агента и поверхности абсорбции и может облегчать поглощение фармацевтически активных агентов абсорбирующей поверхностью.

Приведенные ниже примеры не являются лимитирующими.

Пример 1. Получение 2,3-дигидро(4,5,6,7-D<sub>4</sub>)-1H-1,3-бензодиазол-2-она.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и входом/выходом для азота, загружали (D<sub>4</sub>)бензол-1,2-диамин (1 экв., 2 г, 17,83 ммоль) и 30 мл сухого ДМФА, затем перемешивали в атмосфере азота до растворения, затем загружали 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (1 экв., 2,89 г, 17,83 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Растворитель выпаривали в вакууме с получением желтого плотного масла, которое разбавляли в минимальном количестве дихлорметана (ДХМ) для кристаллизации. Целевое твердое вещество собирали фильтрованием под вакуумом, промывали ДХМ и сушили в вакууме с получением 2,09 г (15,13 ммоль, 85%) целевого продукта.

Пример 2. Получение трет-бутил 2-оксо-2,3-дигидро(4,5,6,7-D<sub>4</sub>)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата.

В круглодонную трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и входом/выходом для азота, загружали 2,3-дигидро(4,5,6,7-D<sub>4</sub>)бензодиазол-2-он (1 экв., 2,09 г, 15,13 ммоль) и 40 мл сухого ДМФА. К указанному перемешиваемому раствору порциями добавляли гидрид натрия (1,1 экв., 197 мг, 8,200 ммоль) и реакцию оставляли при тех же условиях на 1,5 ч. По истечении этого периода добавляли по каплям ди-трет-бутилдикарбонат (1 экв., 3,30 г, 15,13 ммоль), растворенный в 8 мл сухого ДМФА, и оставляли для взаимодействия в течение 3 ч. Взаимодействие завершалось, реакцию обрабатывали насыщенный раствором NH<sub>4</sub>Cl, затем разбавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали 4×50 мл EtOAc. Органические фракции объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный таким образом неочищенный материал очищали, проводили хроматографию на силикагеле (Biotage ISOLERA™, картридж KP-Sil 50g, элюируя градиентом Су:EtOAc от 90:10 до чистого AcOEt) с получением 3,14 г (13,15 ммоль, 87%) целевого соединения.

Пример 3. Получение трет-бутил 3-(3-хлорпропил)-2-оксо-2,3-дигидро(D<sub>4</sub>)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата.

В трехгорлую круглодонную колбу загружали трет-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (1 экв., 3,134 г, 13,15 ммоль) в 60 мл сухого ДМФА и перемешивали при комнатной температуре. К указанному раствору порциями добавляли карбонат калия (3 экв., 5,452 г, 39,45 ммоль) и реакцию оставляли при тех же условиях на 30 мин. После этого к раствору добавляли 1-бром-3-хлорпропан (1 экв., 1,300 г, 13,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию гасили путем разбавления этилацетатом (EtOAc) и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали 3×25 мл EtOAc, органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный таким образом неочищенный материал очищали, проводили хроматографию на силикагеле (Biotage ISOLERA™, картридж KP-Sil 50g, элюируя градиентом Су:EtOAc от 90:10 до Су:EtOAc 1:1) с получением целевого соединения (3,929 г, 12,48 ммоль, 95%).

Пример 4. Получение 1-(3-иодпропил)-2,3-дигидро(4,5,6,7-D<sub>4</sub>)-1H-1,3-бензодиазол-2-она.

В круглодонную колбу емкостью 250 мл загружали трет-бутил-3-(3-хлорпропил)-2-оксо-2,3-дигидро(D<sub>4</sub>)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (1 экв., 3,929 г, 12,48 ммоль), растворенный в 100 мл ацетонитрила, и перемешивали при комнатной температуре. Порциями добавляли йодид натрия (4,5 экв., 8,417 г, 56,16 ммоль), и указанную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Полученный таким образом неочищенный материал очищали, проводили хромато-

графию на силикагеле (Biotage ISOLERA™, картридж KP-Sil 100g, элюируя градиентом от чистого ДХМ до чистого ДХМ:MeOH/1:1) с получением целевого соединения (3,631 г, 11,86 ммоль, выход 95%).

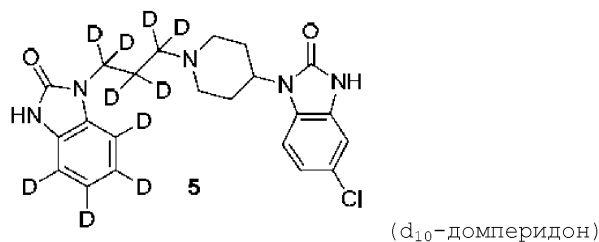
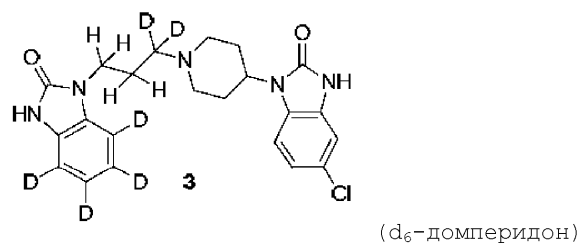
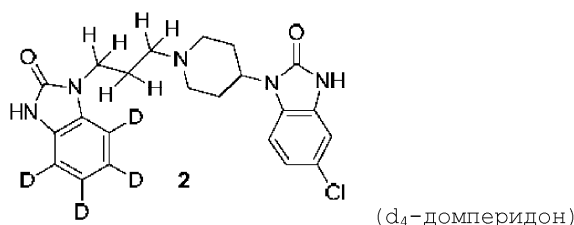
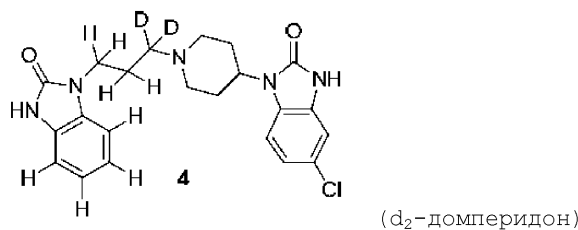
Пример 5. Получение 1-{3-[4-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-1-ил]пропил}-2,3-дигидро(4,5,6,7-D<sub>4</sub>)-1H-1,3-бензодиазол-2-она (соединение 2).

В круглодонную колбу емкостью 500 мл загружали 5-хлор-1-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он (1,2 экв., 3,582 г, 14,23 ммоль), растворяли в 250 мл сухого ТГФ и 25 мл сухого ДМФА. Указанный раствор перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре, затем в течение 10 мин по каплям добавляли раствор 1-(3-йодпропил)-2,3-дигидро(4,5,6,7-D<sub>4</sub>)-1H-1,3-бензодиазол-2-она (1 экв., 3,631 г, 11,86 ммоль) в 120 мл сухого ТГФ. Полученный желтый раствор перемешивали в течение 2 ч перед загрузкой карбоната калия (1,5 экв., 2,458 г, 17,79 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч до исчезновения желтого цвета. Реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали EtOAc и фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Полученный таким образом неочищенный материал подвергали хроматографии на силикагеле (Biotage ISOLERA™, картридж KP-Sil 340 g, элюируя градиентом ДХМ:MeOH от 98:2 до ДХМ:MeOH/1:1). По окончании процесса очистки получали 3,245 г (7,45 ммоль, 64%) целевого соединения 2 в виде белого кристаллического твердого вещества.

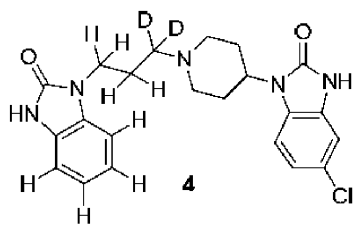
Варианты реализации настоящего изобретения, показанные и описанные в настоящем описании, представляют собой лишь конкретные варианты реализации, выполненные авторами настоящего изобретения, квалифицированными в данной области техники, и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Следовательно, предполагается возможность осуществления различных изменений, модификаций или замены этих вариантов реализации без отклонения от сущности изобретения в объеме нижеследующей формулы изобретения. Каждая из приведенных ссылок в полном объеме включена в настоящее изобретение.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

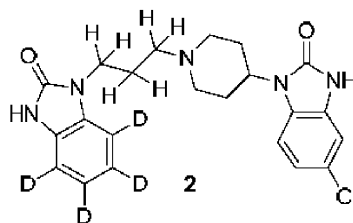
1. Соединение, которое представляет собой d<sub>2</sub>-домперидон 4, d<sub>4</sub>-домперидон 2, d<sub>6</sub>-домперидон 3 или d<sub>10</sub>-домперидон 5 или его фармацевтически приемлемую соль



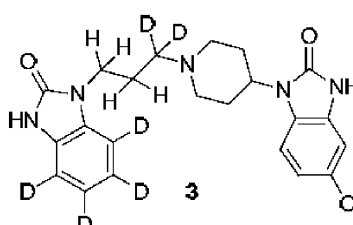
2. Соединение по п.1, которое представляет собой d<sub>2</sub>-домперидон 4 или его фармацевтически приемлемую соль

(d<sub>2</sub>-домперидон)

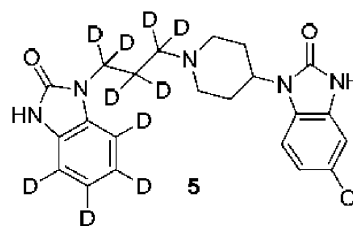
3. Соединение по п.1, которое представляет собой d<sub>4</sub>-домперидон 2 или его фармацевтически приемлемую соль

(d<sub>4</sub>-домперидон)

4. Соединение по п.1, которое представляет собой d<sub>6</sub>-домперидон 3 или его фармацевтически приемлемую соль

(d<sub>6</sub>-домперидон)

5. Соединение по п.1, которое представляет собой d<sub>10</sub>-домперидон 5 или его фармацевтически приемлемую соль

(d<sub>10</sub>-домперидон)

6. Фармацевтическая композиция для облегчения расстройства, которое представляет собой гастропарез, тошноту, не связанную с гастропарезом, рвоту, не связанную с гастропарезом, тошноту, связанную с гастропарезом, рвоту, связанную с гастропарезом, недостаточную лактацию и их комбинации, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из предыдущих пунктов и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

7. Способ облегчения расстройства, которое представляет собой гастропарез, тошноту, не связанную с гастропарезом, рвоту, не связанную с гастропарезом, тошноту, связанную с гастропарезом, рвоту, связанную с гастропарезом, недостаточную лактацию и их комбинации, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-5.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от 0,5 до 100 мг.

9. Способ по п.7 или 8, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от 1 до 60 мг.

10. Способ по любому из пп.7-9, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от 2,0 до 30 мг.

11. Способ по п.7, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от 0,07 до 1,43 мг/кг.

12. Способ по п.7 или 11, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от 0,014 до 0,86 мг/кг.

13. Способ по любому из пп.7, 11 или 12, отличающийся тем, что количество составляет от 0,028 до 0,43 мг/кг.

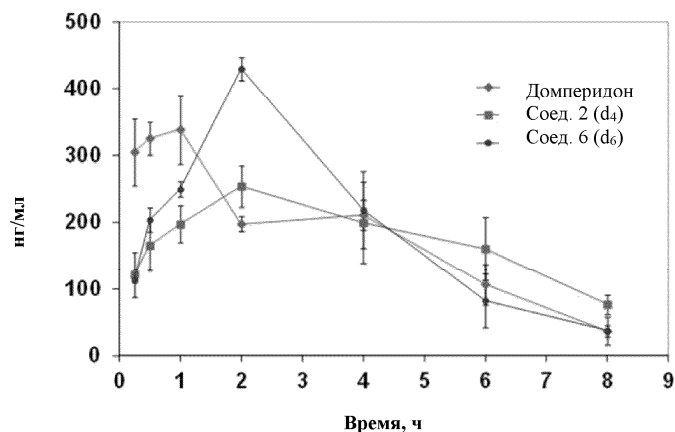
14. Способ по любому из пп.7-13, отличающийся тем, что введение облегчает гастропарез.

15. Способ по любому из пп.7-13, отличающийся тем, что введение облегчает по меньшей мере од-

но из тошноты или рвоты как отдельного расстройства, помимо тошноты или рвоты, возникших в результате гастропареза у пациента.

16. Способ по любому из пп.7-13, отличающийся тем, что введение облегчает недостаточную лактацию.

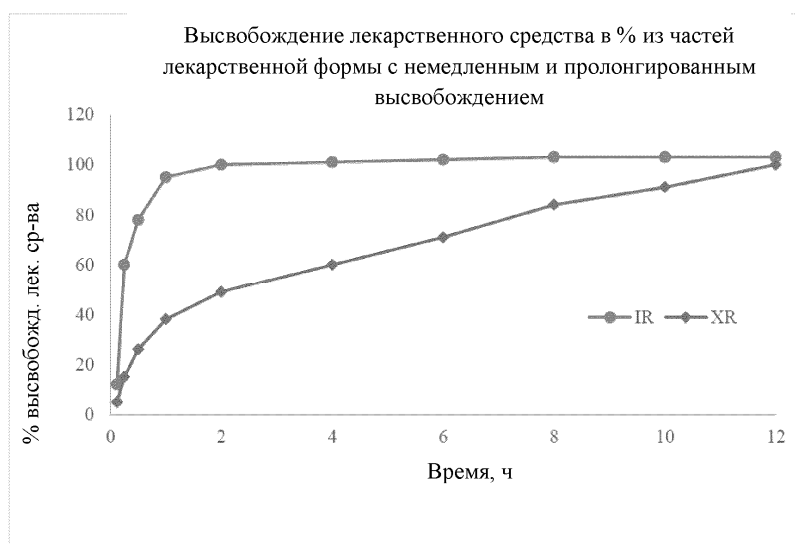
Уровни в плазме доз референтного соединения и аналогов с нормализацией до 10 мг/кг при пероральном введении крысам



Фиг. 1А

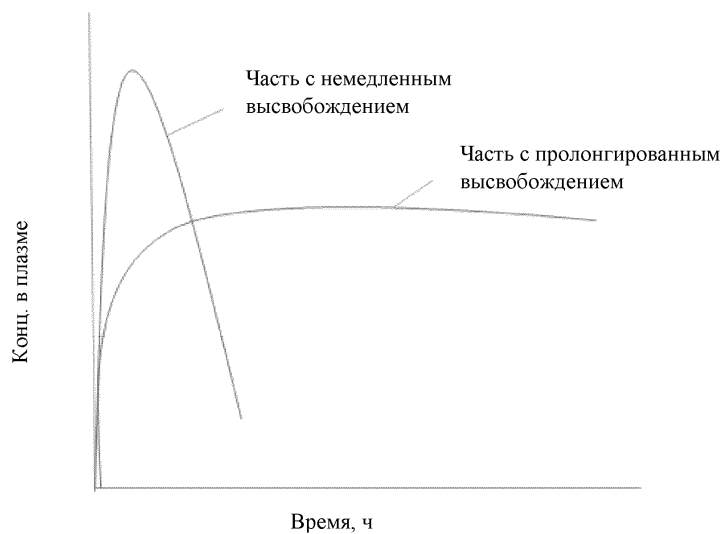
10 мг/кг перорально	Домперидон	Соединение 2 (d4)	Соединение 6 (d6)
$C_{max}$ , нг/мл	$340 \pm 51$	$254 \pm 31$	$429 \pm 21$
$t_{max}$ , ч	$0,7 \pm 0,3$	$2 \pm 0$	$2 \pm 0$
$AUC_{0-4}$ , нг*ч/мл	$1732 \pm 238$	$2042 \pm 422$	$2291 \pm 469$
$AUC_{0-\infty}$ , нг*ч/мл	$1482 \pm 211$	$1456 \pm 301$	$1633 \pm 335$
$t_{1/2}$ , ч	$3,6 \pm 0,6$	$3 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,3$
Средн. $\pm$ станд. откл., n=3	Доза нормализована до 10 мг/кг		

Фиг. 1В

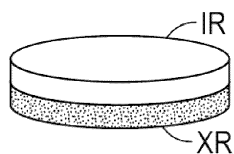


Фиг. 2

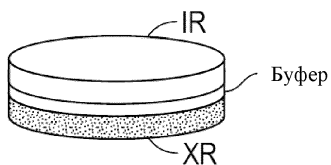
Модель профиля флороглуцинола из лекарственной формы с модифицированным высвобождением в плазме



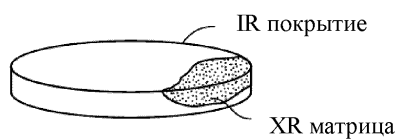
Фиг. 3



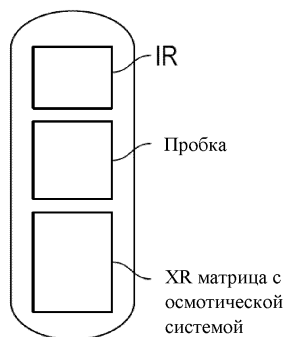
Фиг. 4



Фиг. 5

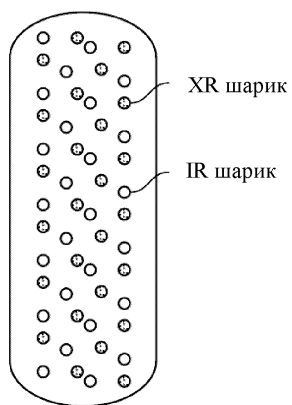


Фиг. 6

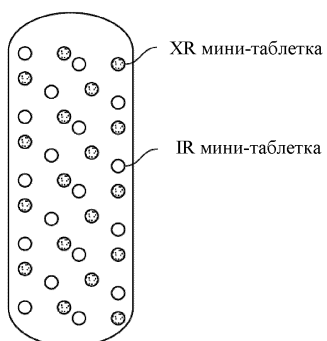


Фиг. 7

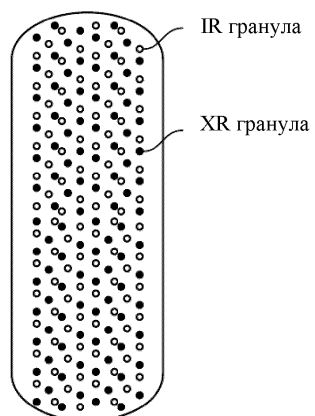




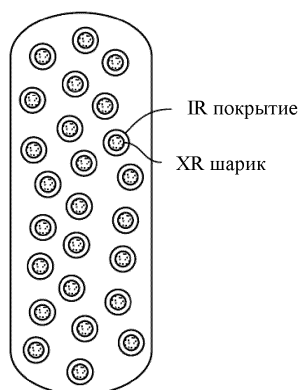
Фиг. 8



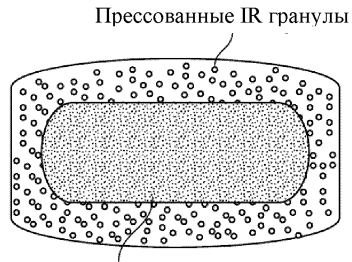
Фиг. 9



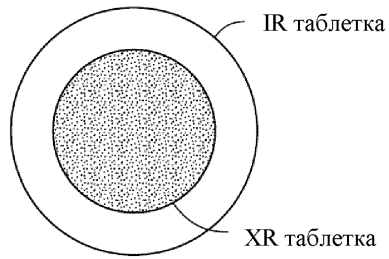
Фиг. 10



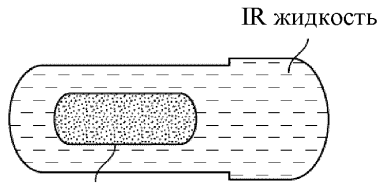
Фиг. 11



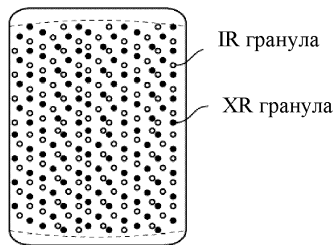
XR таблетка  
Фиг. 12



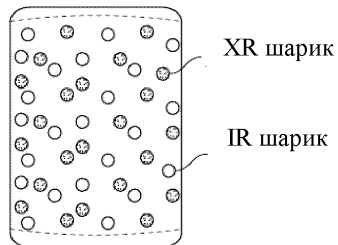
Фиг. 13



XR таблетка  
Фиг. 14

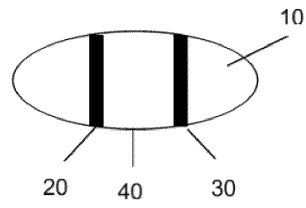


Саше  
Фиг. 15



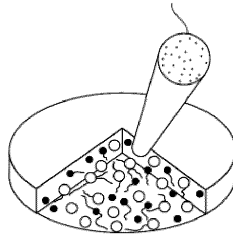
Саше  
Фиг. 16

035515

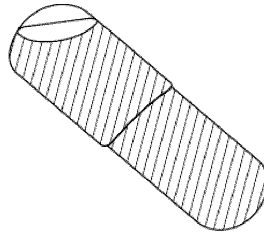


Фиг. 17

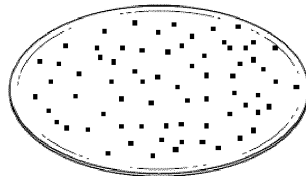
Лекарственное средство в  
полимерной матрице



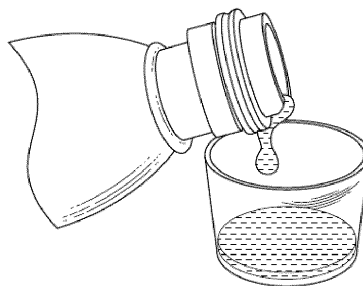
Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20



Фиг. 21