

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045546**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.12.05**
- (21) Номер заявки  
**202090183**
- (22) Дата подачи заявки  
**2018.06.28**
- (51) Int. Cl. **A61K 31/4184** (2006.01)  
**C07D 235/12** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)  
**A61P 1/08** (2006.01)  
**C07B 59/00** (2006.01)

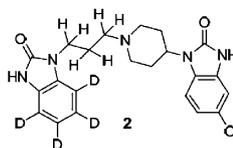
---

(54) **СПОСОБ ОБЛЕГЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННОГО С МОТОРИКОЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕЙТЕРИРОВАННОГО ДОМПЕРИДОНА**

---

- (31) **15/639,431**
- (32) **2017.06.30**
- (33) **US**
- (43) **2020.04.15**
- (86) **PCT/US2018/039928**
- (87) **WO 2019/006078 2019.01.03**
- (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) **WO-A1-2008134540**  
Anonymous: "New Product Information", Synfine Research, 26 November 2009 (2009-11-26), page 1, XP055404301, Retrieved from the Internet: URL: [http://synfine.com/pdfs/New\\_Product\\_Bulletin\\_November\\_26\\_2009.pdf](http://synfine.com/pdfs/New_Product_Bulletin_November_26_2009.pdf) [retrieved on 2017-09-06], the whole document  
**WO-A1-2017136617**  
**US-A1-2017298046**  
**US-A-4066772**  
**FEIPU YANG ET AL.:** "A Facile Route of Synthesis for Making Flibanserin", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 20, no. 9, 12 August 2016 (2016-08-12), pages 1576-1580, XP055531136, US, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/acs.oprd.6b00108, examples, schemes 2-3; compounds 2, 8-9, 12, 13

- (57) Изобретение относится к способу облегчения гастроэзофагеального рефлюксного заболевания, функциональной диспепсии или тошноты и рвоты, ассоциированных с химиотерапией, у пациента путем введения пациенту терапевтически эффективного количества d<sub>4</sub>-домперидона 2 или его фармацевтически приемлемой соли:

(d<sub>4</sub>-домперидон).**B1****045546****045546 B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет согласно патентной заявке США № 15/639431, поданной 30 июня 2017 года, раскрытие которой включено посредством ссылки во всей полноте.

### Предпосылки создания изобретения

Гастропарез (GP) представляет собой состояние, при котором моторика желудка не функционирует или не функционирует должным образом, что мешает опорожнению желудка и нарушает пищеварение.

Причиной GP может быть повреждение блуждающего нерва, который регулирует процессы пищеварения. Повреждение блуждающего нерва может быть вызвано заболеваниями, такими как диабет I типа или II типа, или хирургической операцией на желудке или тонком кишечнике и может ограничивать способность нервной системы посылать сигналы мышцам желудка. Вирусные инфекции, некоторые лекарственные препараты, некоторые лечения рака, склеродерма, расстройства нервной системы, такие как болезнь Паркинсона или рассеянный склероз, или гипотиреоз могут также повлечь за собой или привести к GP.

GP типично диагностируют при помощи эндоскопии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖК), компьютерной томографии (КТ), энтерографии, магнитно-резонансной энтерографии, рентгена верхних отделов ЖК тракта (рентгеновский анализ), исследования эвакуации содержимого желудка и/или дыхательного теста. Симптомы GP включают тошноту, рвоту, изменения уровней глюкозы в крови, абдоминальную боль, вздутие живота, чувство сытости после съедания нескольких кусочков пищи, отсутствие аппетита, потеря веса и недостаточность питания. Нелеченный GP может привести к сильному обезвоживанию, недостаточности питательных веществ, отверждению непереваренной пищи в желудке (безоар) и неправильным изменениям уровней глюкозы в крови, что может обострить диабет.

Лечение GP включает идентификацию и лечение лежащей в основе патологии. GP, возникающий в результате диабета, можно лечить путем изменения режима питания. GP можно лечить лекарственными препаратами для стимуляции мышц желудка, например метоклопрамидом, эритромицином и цизапридом. Метоклопрамид имеет серьезные побочные эффекты, такие как развитие двигательных расстройств, или может неблагоприятным образом взаимодействовать с другими лекарственными средствами; эритромицин может терять эффективность по мере привыкания пациента к этому лекарственному средству; а цизаприд имеет ограниченную доступность. Лекарственные препараты для контроля тошноты и рвоты включают прохлорперазин, тиетилперазин, дифенгидрамин и ондансетрон.

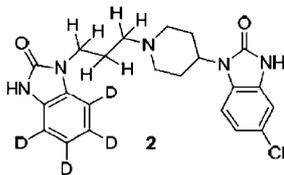
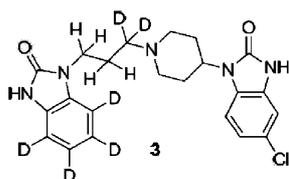
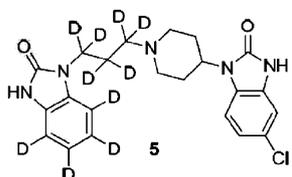
Симптомы GP можно лечить хирургическим путем, таким как введение эностомической трубки в тонкий кишечник или установка желудочного вентиляционного катетера. В тяжелых случаях можно ввести питательную трубку перорально или назально для непосредственного размещения в тонком кишечнике или ввести парентерально.

Домперидон представляет собой эффективный антагонист допамина, который не легко проходит через гематоэнцефалический барьер; таким образом, домперидон демонстрирует только минимальные экстрапирамидальные побочные эффекты. Домперидон демонстрирует как гастрокинетическую, так и антиэметическую активность и проявляет свой гастрокинетический эффект, действуя на периферические допаминовые рецепторы в желудке. Домперидон действует как периферически селективный антагонист допаминовых D2 и D3 рецепторов, и его действие направлено на блокирование допаминовых рецепторов, которые регистрируют тошноту. Домперидон может блокировать допаминовые рецепторы в привратниковой пещере и двенадцатиперстной кишке для повышения моторики в верхних отделах ЖК тракта. Домперидон также может блокировать допаминовые рецепторы в гипофизе, что может увеличивать выделение пролактина, приводя к повышенной лактации, поэтому его используют для лечения гипогалактии. Домперидон был оценен для применения в лечении тошноты и рвоты, гастропареза, болезни Паркинсона, функциональной диспепсии, гипогалактии, детского рефлюкса, гастроэзофагеального рефлюксного заболевания и других расстройств или состояний ЖК моторики.

### Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает терапевтические способы для облегчения любого или всех из следующих расстройств: гастропарез, тошнота как расстройство, независимое от гастропареза или ассоциированное с ним, рвота как расстройство, независимое от гастропареза или ассоциированное с ним, гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание (GERD), функциональная диспепсия, тошнота и рвота, ассоциированные с химиотерапией, и/или гипогалактия, путем введения домперидона, дейтерированного четырьмя атомами дейтерия в нехлорированном ароматическом кольце ( $d_4$ ) или шестью атомами дейтерия в связывающей пропильной группе ( $d_6$ ). В одном варианте осуществления вводят домперидон- $d_4$ , и он является предпочтительным по сравнению с домперидоном- $d_6$ .

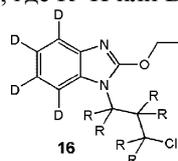
В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы облегчения гастроэзофагеального рефлюксного заболевания, функциональной диспепсии или тошноты и рвоты, ассоциированных с химиотерапией, у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, которое представляет собой  $d_2$ -домперидон 4,  $d_4$ -домперидон 2,  $d_6$ -домперидон 3 или  $d_{10}$ -домперидон 5, или его фармацевтически приемлемой соли:

(d<sub>2</sub>-домперидон)(d<sub>4</sub>-домперидон)(d<sub>6</sub>-домперидон)(d<sub>10</sub>-домперидон).

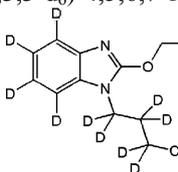
В некоторых аспектах соединение представляет собой d<sub>4</sub>-домперидон.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы получения дейтерированного домперидона. В некоторых аспектах способы включают взаимодействие 1,2-диаминобензола, содержащего 0-4 атома дейтерия, с реакционноспособной карбонильной группой с получением циклического имида, взаимодействие циклического имида с защитной группой с получением монозащитного циклического имида, взаимодействие монозащитного циклического имида с 1,3-бифункциональным пропильным производным, содержащим 0-6 атомов дейтерия, с получением промежуточного соединения, взаимодействие промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-оном и удаление защитной группы либо до, либо после взаимодействия промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-оном.

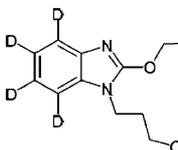
В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, которое представляет собой соединение формулы 16, где R=H или D:



В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, которое представляет собой 1-(3-хлорпропил-1,1,2,2,3,3,3,3-d<sub>6</sub>)-4,5,6,7-тетрадейтеро-2-этоксибензимидазол:



В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, которое представляет собой:



### Краткое описание чертежей

Фиг. 1А, 1В показывает профиль в плазме перорально вводимого домперидона и дейтерированного домперидона (фиг. 1А) и анализ данных, показанных на фиг. 1А (фиг. 1В).

Фиг. 2 показывает репрезентативный профиль высвобождения лекарственного средства для композиции с немедленным высвобождением (IR) и композиции с пролонгированным высвобождением (XR).

Фиг. 3 представляет смоделированный профиль в плазме дейтерированного домперидона из части с немедленным высвобождением и части с пролонгированным высвобождением.

Фиг. 4 показывает двухслойную таблетку с IR и ER слоями.

Фиг. 5 показывает трехслойную таблетку, содержащую IR, ER и буферный слой.

Фиг. 6 показывает таблетку с ER матрицей и IR покрытием.

Фиг. 7 показывает капсулу, содержащую IR таблетку, пробку и ER таблетку с осмотической системой.

Фиг. 8 показывает капсулу, содержащую IR и ER сферические частицы.

Фиг. 9 показывает капсулу, содержащую IR и ER мини-таблетки.

Фиг. 10 показывает капсулу, содержащую IR и ER гранулы.

Фиг. 11 показывает капсулу, содержащую ER сферу, покрытую TR слоем.

Фиг. 12 показывает прессованную таблетку, содержащую IR гранулы и имеющую покрытие ER таблетку, заключенную в прессованной таблетке.

Фиг. 13 показывает прессованную IR таблетку с ER таблеткой, заключенной в IR таблетке.

Фиг. 14 показывает ER таблетку, суспендированную в IR жидкости.

Фиг. 15 показывает саше, содержащее смесь IR и ER гранул или сферических частиц.

Фиг. 16 показывает саше, содержащее шипучие IR гранулы или сферы и имеющие покрытие ER гранулы или сферы.

Фиг. 17 показывает таблетку с промежуточными слоями, разделенными полосками.

Фиг. 18 показывает перорально разлагаемую таблетку, содержащую имеющие покрытие частицы, сферы или гранулы лекарственного средства с замедленным/ER высвобождением; вставка показывает лекарственное средство в полимерной матрице.

Фиг. 19 показывает капсулу, содержащую раствор лекарственного средства и имеющие покрытие частицы, сферы или гранулы лекарственного средства с замедленным/ER высвобождением.

Фиг. 20 показывает мягкую желатиновую капсулу, содержащую раствор лекарственного средства и имеющие покрытие частицы, сферы или гранулы лекарственного средства с замедленным/ER высвобождением.

Фиг. 21 показывает жидкий носитель, содержащий имеющие покрытие частицы, сферы или гранулы лекарственного средства с замедленным/ER высвобождением.

Фиг. 22А, 22В представляют линейные графики, показывающие эффект суспензий домперидона или  $d_4$ -домперидона на  $C_{max}$  и AUC соответственно.

### Подробное описание изобретения

В настоящем раскрытии формы единственного числа включают также формы множественного числа, а ссылка на конкретное числовое значение включает по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явно не указывает иное. Таким образом, например, ссылка на "вещество" означает указание по меньшей мере одного из таких веществ и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и т.д.

Когда значение выражается в виде аппроксимации с использованием слова "около", следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Как правило, использование термина "около" указывает приближения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны достигаться раскрываемым объектом изобретения, и должны интерпретироваться в конкретном контексте, в котором он используется, на основании его функции. Специалист в данной области техники может интерпретировать это как действия, осуществляемые в обычном порядке. В некоторых случаях количество значащих цифр, используемых для определенного значения, может быть одним неограничивающим способом определения охвата слова "около". В других случаях градации, используемые в ряде значений, могут использоваться для определения предполагаемого диапазона, устанавливаемого для термина "около" для каждого значения. Когда они присутствуют, все диапазоны являются инклюзивными и комбинируемыми. То есть ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают каждое значение в этом диапазоне.

Когда представлен перечень, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого перечня и каждая комбинация этого перечня должны интерпретироваться как отдельный вариант осуществления. Например, перечень вариантов осуществления, представленных как "А, В или С", следует интерпретировать как включающий варианты осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С" или "А, В или С".

Должно быть понятно, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления настоящего изобретения, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. То есть, за исключением случаев, когда это явно несо-

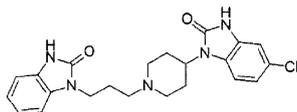
вместимо или исключено, предполагается, что каждый отдельный вариант осуществления можно комбинировать с любым другим вариантом (вариантами) осуществления, и такая комбинация считается еще одним вариантом осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предусмотрены отдельно или в любой комбинации. Кроме того, следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключить необязательный элемент. Как таковое, это утверждение предназначено для использования в качестве предшествующей основы для использования такой исключающей терминологии, как "исключительно", "только" и т.п., в связи с перечислением заявленных элементов или использования "отрицательного" ограничения. Наконец, хотя вариант осуществления может быть описан как часть последовательности стадий или часть более общей структуры, каждая указанная стадия сама может также рассматриваться как самостоятельный вариант осуществления.

Если в настоящем документе не указано иное, проценты относятся к массе/объему.

Термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо и обычно относятся к млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления пациентом или субъектом является человек. В других вариантах осуществления пациентом или субъектом является подлежащее ветеринарному лечению или сельскохозяйственное животное, домашнее животное или домашний питомец, или животное, используемое для проведения клинических исследований.

Термин "облегчение" или его варианты означает устранение или уменьшение развития заболевания или расстройства, т.е. задержку начала заболевания. В других вариантах осуществления "лечение" относится к устранению или уменьшению по меньшей мере одного физического параметра заболевания или расстройства.

"Домперидон", указанный в настоящем документе, относится к 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)-ону, который имеет следующую структуру:



Любая ссылка на домперидон также включает фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты, сольваты, пролекарственные формы и их производные, которые широко определены как соединения домперидона, которые являются модифицированными или частично замещенными, примеры включают, но не ограничиваются этим, добавление отдельного атома, добавление реакционноспособной группы, добавление функциональной группы, образование димера или мультимера, конъюгирование с другой молекулой, такой как антитело и т.д.

"Фармацевтически приемлемый" относится к свойствам и/или веществам, которые являются приемлемыми для пациента с фармакологической/токсикологической точки зрения, и к получению фармацевтического препарата, выгодного с физической/химической точки зрения, что касается композиции, лекарственной формы, стабильности, приемлемости для пациента и биодоступности.

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

Аббревиатура "D" в контексте настоящего документа относится к стабильному изотопу водорода, который представляет собой дейтерий (тяжелый водород или  $^2\text{H}$ ). Такие случаи "D" включают количество дейтерия, которое выше природного распределения дейтерия. В некоторых вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 1%. В других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 5%. В других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 10%. В других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 20%. В других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 30%. В других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 40%. Еще в других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 50%. В других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 60%. В других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 70%. В других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 80%. В некоторых других вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 90%. И еще в некоторых вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 98% дейтерия. И еще в неко-

торых вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием не меньше чем около 99% дейтерия. И еще в некоторых вариантах осуществления D имеет обогащение дейтерием по меньшей мере 99% дейтерия.

Как и для всех лекарственных средств, безопасность домперидона зависит от его метаболизма. Пониженный метаболизм приводит к более длительному присутствию лекарственного средства в организме. Дозы домперидона, необходимые для лечения гастропареза, т.е. 10 мг, вводимые три раза в день, всего 30 мг, и вплоть до 60 мг, могут привести к удлинению интервала QT, что является дозозависимым. Из-за этого эффекта он не одобрен для этого показания в Соединенных Штатах, но одобрен в Европе и Канаде.

Домперидон интенсивно метаболизируется; его основные метаболические пути продуцируют 5-гидрокси форму, N-деалкилированную форму и гидроксильную форму. Таким образом, способы, которые снижают метаболизм домперидона, позволяют вводить более низкую дозу для достижения той же степени эффективности у пациента, уменьшая или устраняя сердечный эффект, и/или уменьшая количество доз, требуемых для введения, и/или обеспечивая более стабильную экспозицию, что может повысить переносимость препарата пациентом или эффективность.

Общие пиковые уровни домперидона в плазме зависят от способа его введения. Внутримышечное (в/м) и пероральное введение пациенту натошак приводило к пиковым уровням в плазме через 10 и 30 мин после введения; введение суппозитория приводило к пиковым уровням в плазме через 1-2 ч после введения. Концентрации в плазме были ниже через два часа после перорального введения по сравнению с внутримышечным введением, вероятно, из-за первого прохождения в печени и пристеночного метаболизма в кишечнике. Пиковая концентрация в плазме составляла 40 нг/мл после 10 мг в/м инъекции, 20 нг/мл после перорального приема 10-мг таблетки и 70-100 нг/мл при пероральном приеме 60-мг таблетки или капель. Связывание с белками плазмы человека при дозе 10 и 100 нг/мл тритированного домперидона составило 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 даже еще больше снижалась при использовании антацидного средства из-за повышения pH желудка. RxMed: Pharmaceutical Information - MOTILIUM®, Janssen-Ortho, Domperidone Maleate.

По сравнению с тритированным спипероном, классическим лигандом, используемым в моделях центральной нервной системы (ЦНС), домперидон связывается селективно и специфически со стриатальными допаминовыми рецепторами. Однако внутривенное (в/в) введение домперидона, даже в высоких дозах, не замещает меченый спиперон в животных моделях головного мозга из-за его плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер (Reddymasu et al., Am. J. Gastroenterology). Домперидон также обладает высоким сродством к ЖК ткани; Высокие концентрации обнаружены в пищеводе, желудке и тонкой кишке. Домперидон блокирует допаминергическое ингибирование ЖК транзита. Он быстро метаболизируется в печени; после перорального введения 32% выводится с мочой и 66% выводится с калом. Период полувыведения составляет 7,5 ч у здоровых субъектов и примерно в три раза дольше у субъектов с почечной дисфункцией.

Эффективность домперидона основана на его способности увеличивать амплитуду моторной функции пищевода, усиливать антро-дуоденальные сокращения и лучше координировать перистальтику через привратник с последующим ускорением опорожнения желудка. Домперидон обладает эффективной антиэметической активностью в хеморецепторной триггерной зоне (CTZ) в четвертом желудочке головного мозга, но за пределами гематоэнцефалического барьера. Он не обладает холинергической активностью и не ингибируется атропином.

Домперидон модулирует опорожнение желудка как от твердой пищи, так и от жидкостей и не изменяет секрецию желудочной кислоты, секреторный объем, внутрижелудочный pH или концентрацию гастрин в сыворотке.

При дозах от 10 до 30 мг, перорально четыре раза в день за 0,5 ч до еды и перед сном, домперидон значительно уменьшал желудочно-кишечные симптомы и количество госпитализаций из-за гастропареза, имел положительный эффект на центральный контроль рвоты и тошноты и ускоренное опорожнение от твердой пищи (Buckels et al., Medscape General Medicine. 2003; 5(4), www.medscape.com).

Одним из способов снижения метаболизма домперидона является введение дейтерированной формы домперидона. Домперидон интенсивно метаболизируется. Дейтерирование замедляет метаболизм на ключевых участках и путях метаболизма, обеспечивая более высокую эффективность при меньшей дозе. Дейтерированная форма малой молекулы увеличивает ее задержку и, таким образом, уменьшает ее метаболизм, позволяя вводить более низкую дозу при достижении такой же эффективности, как при более высокой дозе, без сердечных симптомов.

Дейтерированный домперидон можно синтезировать или получить несколькими путями. Как правило, любой водород в химической структуре домперидона может представлять собой либо водород, либо дейтерий. Предпочтительно участки метаболизма домперидона, т.е. все незамещенные участки на ароматических кольцах, можно блокировать добавлением коммерчески доступного дейтерированного алкилгалогенида, а метаболит можно блокировать добавлением коммерчески доступного дейтерированного алкилгалогенида для пропильного линкера. Это может существенно уменьшить метаболизм домпе-

ридона и улучшить его биодоступность.

Дейтерирование лекарственного средства увеличивает период полувыведения лекарственного средства, что обеспечивает менее частое дозирование, а также улучшает фармакокинетику, т.е. абсорбцию, дистрибуцию и метаболизм. Кинетический изотопный эффект (КИЕ) и дейтериевый кинетический изотопный эффект (DKIE) используют для включения дейтерия в лекарственные средства. Gant, J. Med. Chem. (2014), 57, 3595-3611.

Дейтерий образует более стабильные связи с углеродом, чем водород. В некоторых случаях замещение дейтерием может привести к измененному метаболизму лекарственного средства. Измененный метаболизм лекарственного средства может принимать различные формы, такие как улучшенная стабильность метаболитов, уменьшенное образование токсичных метаболитов и/или повышенное образование активных метаболитов. Дейтерированные соединения могут иметь больший период полувыведения и повышенную системную экспозицию по сравнению с соответствующими недейтерированными формами. Больший период полувыведения и пониженный метаболизм могут обеспечить повышенную эффективность, переносимость, безопасность и удобство, поэтому более низкие дозы дейтерированной формы могут приводить к таким же результатам, как более высокие дозы недейтерированной формы. Дейтерированные соединения обычно сохраняют такую же биохимическую активность и селективность, как у соответствующих недейтерированных форм. Любые эффекты замещения дейтерием на метаболические параметры сильно зависят от конкретных молекулярных положений, в которых дейтерий замещает водород.

Метаболические эффекты замещения дейтерием не являются очевидными или предсказуемыми, даже в соединениях, имеющих сходную химическую структуру. Например, публикация США № 2009/0076010 раскрывает обогащенный дейтерием ламотриджин, противосудорожное средство. Дейтерирование составляет от 14 до 100%, в зависимости от положения водорода, замещенного дейтерием. Методы обогащения могут включать протонный обмен с дейтерием или синтез молекул с обогащенными дейтерием исходными веществами. Публикация США № 2009/0131485 раскрывает обогащенный дейтерием пирфенидон, ингибитор продукции коллагена, блокирующий пролиферацию и стимуляцию фибробластов в ответ на цитокины, исследованный для лечения нейрофиброматоза, рассеянного склероза и других фиброзных заболеваний. Она раскрывает способы синтеза и изотопы, а также способы повышения биодоступности и дозирование. Дейтерированный пирфенидон имеет период полувыведения от 110 до 140% или более, в зависимости от степени дейтерирования. Эффективное количество составляет от 80 до 40% или менее по сравнению с недейтерированными формами. Публикация США № 2011/0160253 раскрывает обогащенный дейтерием тизанидин, бензотиазольное соединение, которое действует как агонист  $\alpha_2$ -адренорецептора центрального действия, используемый для лечения мышечной гипертонии и мышечной спастичности, ассоциированной с рассеянным склерозом, повреждением спинного мозга и т.д. Она раскрывает методы дейтерирования; диапазон обогащения составляет от 52,5 до 99,5%, и раскрыты фармацевтические композиции, эффективные количества и дозы. Harbeson and Tung, MICHEN NEWS, No. 2, May 2014, 8-22 раскрывают, что замещение дейтерием может повысить безопасность, эффективность и/или переносимость терапевтического средства.

Дейтерированные лекарственные средства используются в неклинических условиях и в качестве метаболических и фармакокинетических зондов, но ни одно из них не одобрено в качестве терапевтического средства для человека. В зависимости от желаемых участков дейтерирования, D<sub>2</sub>O можно использовать для замены непосредственно в готовых лекарственных соединениях или в реагентах, используемых для синтеза лекарственных средств. Дейтерий обладает низкой системной токсичностью. Газообразный дейтерий можно использовать в качестве исходного вещества для включения дейтерия. Каталитическое дейтерирование олефиновых и ацетиленовых связей может быстро включать дейтерий. Металлические катализаторы, такие как Pd, Pt и Rh, в присутствии газообразного дейтерия можно использовать для непосредственной замены водорода дейтерием в функциональных группах, содержащих углеводороды. Дейтерированные реагенты и синтетические структурные блоки имеются в продаже. Форма и размер молекулы очень похожи в дейтерированной и недейтерированной форме. Незначительные изменения физических свойств в частично или полностью дейтерированных соединениях включают уменьшенную гидрофобность, пониженную кислотность карбоновых кислот и фенолов и повышенную основность аминов, но большинство из этих небольших различий имеют незначительные эффекты на биохимическую активность или селективность в отношении мишени. Связывающие изотопные эффекты хорошо известны и могут вносить положительный или отрицательный вклад в измеренный кинетический изотопный эффект дейтерия. Также уменьшаются скорости метаболизма и метаболические переключения, где изменяется соотношение метаболитов. Изменения в воздействии исходного лекарственного средства и метаболитов на индивидуума могут влиять на фармакодинамику, переносимость и эффективность дейтерированного лекарственного средства. Дейтерирование уменьшает образование нежелательных или токсичных метаболитов, а также повышает образование желаемых метаболитов. Примером положительных эффектов метаболического переключения является дейтерированный невирапин, который приводил к уменьшению частоты возникновения и тяжести чесотки, а каждый из дейтерированного эфавиренца, индилона и оданакатиба приводил к снижению побочных эффектов при повышенной эффективности в

крысиной модели. Дейтерированный рофекоксиб, также известный как BDD-11602, имел улучшенный фармакокинетический профиль в крысиной модели по сравнению с недейтерированным рофекоксибом. Дейтерированный телапневир, ингибитор протеазы NS3-4A вируса гепатита С, имел увеличение скорости эпимеризации на 13%, но незначительный эффект на противовирусную активность. Эффекты дейтерирования на метаболический профиль любого конкретного лекарственного средства не поддаются прогнозированию, хотя имеется потенциал для повышения безопасности, переносимости, эффективности и дозирования.

Один способ снижения метаболизма домперидона включает введение дейтерированной формы домперидона. Дейтерированная форма малой молекулы может увеличить время ее удерживания и, таким образом, уменьшить ее метаболизм, позволяя вводить более низкую дозу с достижением такой же эффективности, как при более высокой дозе, но без сердечных симптомов. Домперидон интенсивно метаболизируется, но дейтерирование замедляет метаболизм на ключевых участках и ключевых путях метаболизма, обеспечивая более высокую эффективность при меньшей дозе. Это показано на фиг. 1А и 1В, описанных далее, где площадь под кривой больше для дейтерированных соединений. Таблица, описанная ниже, показывает снижение образования метаболитов для соединения 2 в течение 60 мин периода времени.

Соединение 1 ниже показывает общую дейтерированную форму домперидона, где R=H или D, независимо, что делает возможным присутствие от 1 до 10 атомов дейтерия. Можно использовать любую перестановку дейтерированных участков без ограничений. Наиболее значимыми участками дейтерирования являются ароматические углеводородные группы, как показано, и метилен алкильного линкера альфа относительно азота пиперидина. Первичные гидроксильные метаболиты присутствуют в этом ароматическом кольце, и присутствие дейтерия может снизить скорость образования этих метаболитов. Метаболический путь деалкилирования включает эти альфа-протоны через механизм элиминации N-оксида; дейтерий медленнее удаляется, замедляя таким образом этот путь метаболизма. В одном варианте осуществления дейтерированные соединения 1 используют и/или получают, как описано в настоящем документе.

Домперидон может быть дейтерирован по любому положению водорода. В соединении 2 дейтерирование ароматических H атомов незамещенного ароматического кольца дает домперидон-d<sub>4</sub>. Дополнительное дейтерирование одного или нескольких метиленовых участков в связывающей пропильной группе дает соединение 3 (домперидон-d<sub>6</sub>) или домперидон-d<sub>8</sub> (не показан) или соединение 5 (домперидон-d<sub>10</sub>). Также возможно дейтерирование одного или нескольких метиленовых участков, сохраняя при этом H на ароматических участках. Например, дейтерирование одной метиленовой группы дает соединение 4 (домперидон-d<sub>2</sub>), а дейтерирование двух метиленовых групп дает домперидон-d<sub>4</sub> (не показан).

В одном варианте осуществления вводят любое из соединений 2, 3, 4, 5 или 6. Любые из соединений 2, 3 и 4 действуют, уменьшая скорость метаболизма, и являются предпочтительными.

Исходные вещества с дейтерием только по альфа метилу, вероятно, являются более дорогими и менее доступными, чем те, где пропильная группа является полностью дейтерированной.

Соединение 2 используется и является предпочтительным в одном варианте осуществления.

Соединение 3 используется и является предпочтительным в другом варианте осуществления.

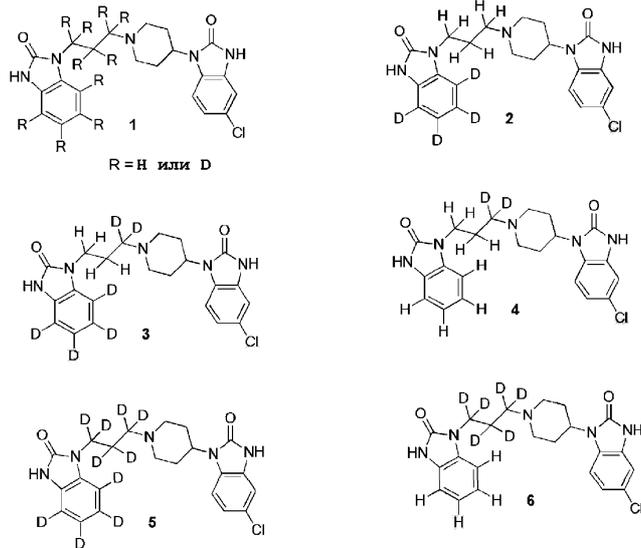
Соединение 4 используется и является предпочтительным в другом варианте осуществления.

Соединение 5 используется и является предпочтительным в одном варианте осуществления.

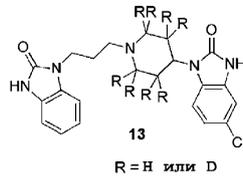
Соединение 6 используется и является предпочтительным еще в одном варианте осуществления.

Соединения 2 и 5 используются и являются предпочтительными в одном варианте осуществления.

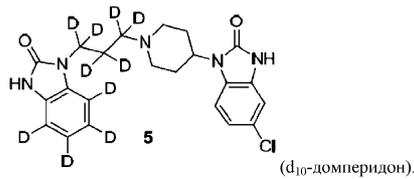
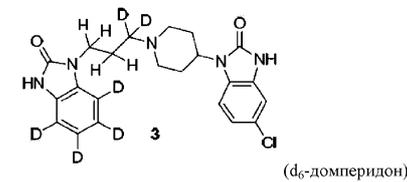
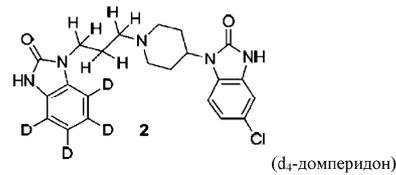
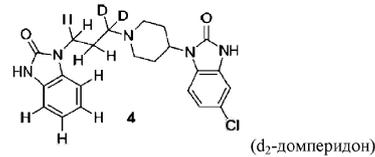
Соединения 2, 5 и 6 используются в одном варианте осуществления.



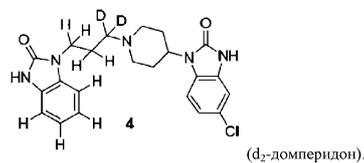
В одном варианте осуществления используют соединения, содержащие 1-8 атомов дейтерия в циклогексилаmine, таком как соединение 13:



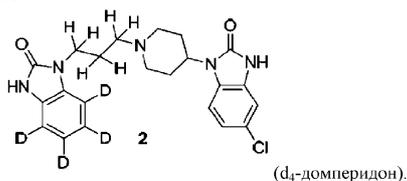
Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает способы облегчения гастроэзофагеального рефлюксного заболевания, функциональной диспепсии или тошноты и рвоты, ассоциированных с химиотерапией, у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, которое представляет 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 приемлемой соли:



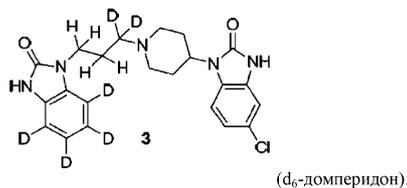
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой d<sub>2</sub>-домперидон 4 или его фармацевтически приемлемую соль:



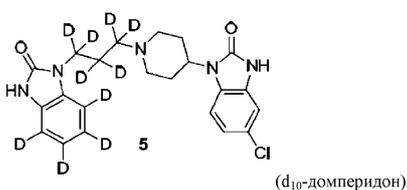
В других вариантах осуществления соединение представляет собой  $d_4$ -домперидон 2 или его фармацевтически приемлемую соль:



В других вариантах осуществления соединение представляет собой  $d_6$ -домперидон 3 или его фармацевтически приемлемую соль:



В других вариантах осуществления соединение представляет собой  $d_{10}$ -домперидон 5 или его фармацевтически приемлемую соль:



В некоторых вариантах осуществления дейтерированные соединения можно использовать в способах, описанных в настоящем документе, для облегчения гастроэзофагеального рефлюксного заболевания.

В других вариантах осуществления дейтерированные соединения можно использовать в способах, описанных в настоящем документе, для облегчения функциональной диспепсии.

В других вариантах осуществления дейтерированные соединения можно использовать в способах, описанных в настоящем документе, для облегчения тошноты и рвоты, ассоциированных с химиотерапией.

Схема 1 показывает общий синтез для получения различных дейтерированных домперидоновых соединений, в общем виде показанных как соединение 1. Синтез основан на недейтерированном аналоге, раскрытом в патенте США № 4066772, выданном Vandenberg. Способ начинается с 1,2-диаминобензола, замещенного 0-4 атомами дейтерия на ароматическом кольце. Осуществляют замыкание имида с использованием этилхлорформиата или другого подобного реакционноспособного карбонильного соединения в подходящем растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, простой эфир, такой как тетрагидрофуран (THF), галогенуглеводороды, такие как дихлорметан, кетоны, такие как ацетон, углеводороды, такие как гептан, и амиды, такие как N,N-диметилформамид (DMF). Соединение 8 затем защищают с получением монозащищенного соединения с использованием подходящей защитной группы, такой как, но не ограничиваясь этим, карбаматы, сульфонамиды и винилалкилы. Второй азот затем подвергают взаимодействию с 1,3-бифункциональным пропиловым производным, содержащим 0-6 атомов дейтерия. Функциональная группа может представлять собой независимо галоген (Br, Cl, I), гидроксил или подходящую удаляемую группу, такую как тозилат или мезилат. В предпочтительном варианте осуществления две группы различаются. Оставшаяся удаляемая группа X соединения 10 необязательно может обмениваться на более реакционноспособную группу, например, если X представляет собой хлорид, хлорид может обмениваться на иодид, или если X представляет собой тозилат, тозилат может обмениваться на трифторметансульфонат (трифлат). Защитную группу Р также можно удалить на этой стадии.

Промежуточное соединение 10 или 12 затем подвергают взаимодействию с соединением 14 с использованием либо основания, либо другой подходящей процедуры сочетания. Соединение 14 получают с использованием способов, известных из уровня техники. Удаление защитной группы дает желаемое дейтерированное производное домперидона 1. Альтернативно, защитную группу Р можно удалить до алкилирования соединением 14. Все соединения получают в соответствии с этой общей схемой с использованием подходяще замещенных дейтерированных исходных веществ.

Синтез соединения 13 осуществляют, следуя известным способам для недейтерированных веществ, но начиная с дейтерированного 4-аминопиперидинового производного.

## Схема 1

## Общий синтез дейтерированного домперидона

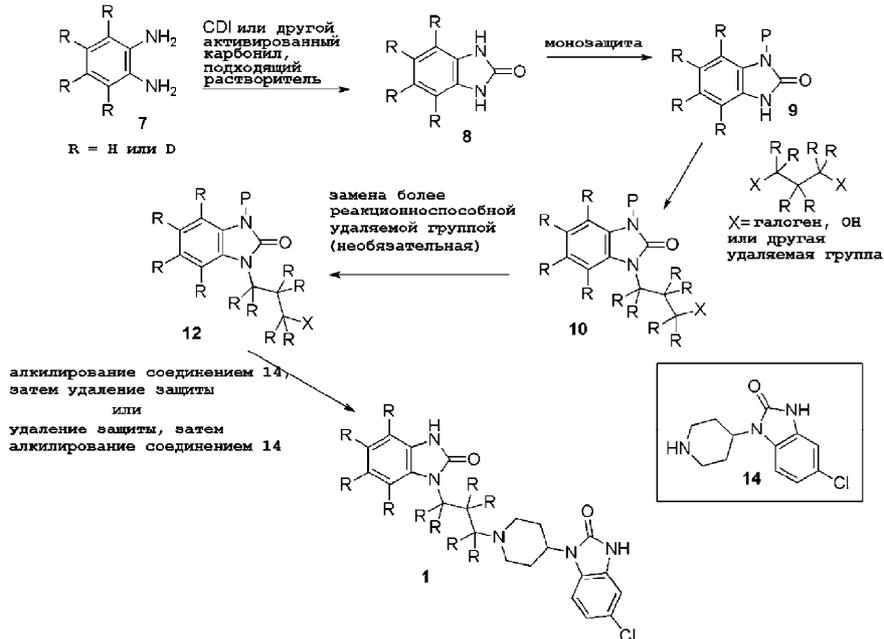


Схема 2 показывает альтернативный синтез для дейтерированного домперидона. Подходяще дейтерированный 1,2-аминобензол подвергают взаимодействию с тетраэтилортокарбонатом в присутствии катализатора и в подходящем растворителе, с получением соединения 15. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой уксусную кислоту. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой этанол. В другом варианте осуществления катализатор представляет собой пропионовую кислоту. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой изопропиловый спирт. В вариантах осуществления можно использовать подходящую органическую или неорганическую кислоту в подходящем растворителе, неограничивающие примеры включают простой эфир или спирт. 1,3-Бифункциональное пропиловое производное, содержащее 0-6 атомов дейтерия, затем подвергают взаимодействию с протонированным азотом N имиды 15 в присутствии основания и в растворителе с получением соединения 16. В одном варианте осуществления основание представляет собой  $K_2CO_3$ . В одном варианте осуществления растворитель представляет собой метилизобутилкетон (MIBK). В другом варианте осуществления основание представляет собой гидрид натрия. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой диметилформамид (DMF). В вариантах осуществления можно использовать, в качестве примеров, органические основания, такие как N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), n-бутиллитий (nBuLi), бис-(триметилсилил)амид лития (LHMDS) и т.д., или неорганические основания, такие как гидрид калия. Замещение соединением 14 и удаление защиты бензимидазола приводит к дейтерированному домперидону 1.

## Схема 2

## Синтез дейтерированного домперидона

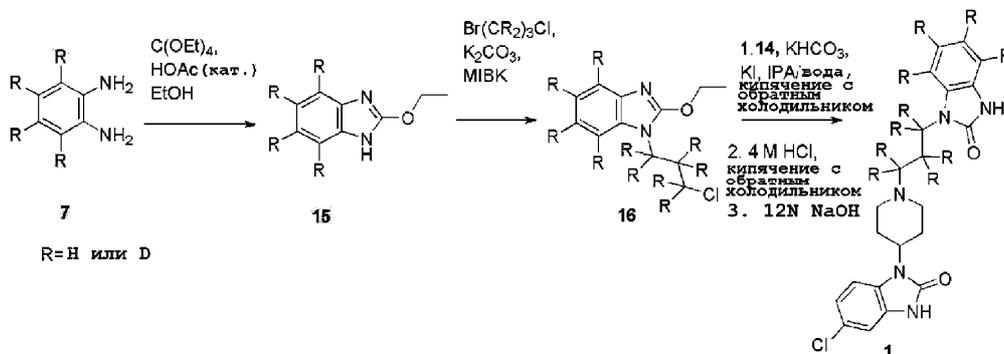
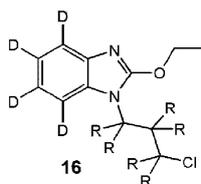
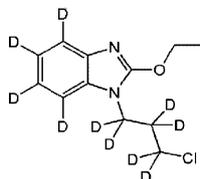


Схема 2, представляющая синтез дейтерированного домперидона, включает только три стадии, каждая из которых приводит к высоким выходам продукта. Общий выход дейтерированного домперидона из Схемы 2 значительно выше по сравнению с выходом дейтерированного домперидона из схемы 1.

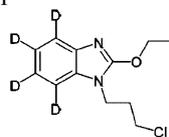
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы 16, где R=H или D.



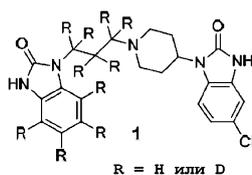
В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, где R=D в соединении 16, т.е. следующее соединение:



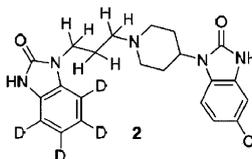
В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы 16, где R=H, т.е. соединение следующей структуры:



В некоторых вариантах осуществления обеспечиваются способы получения дейтерированного домперидона, Соединения 1. Способ включает (i) взаимодействие 1,2-диаминобензола, содержащего 0-4 атома дейтерия, с тетраэтилортокарбонатом; (ii) взаимодействие продукта стадии (i) с  $\text{Br}(\text{CR}_2)_3\text{Cl}$  с получением промежуточного соединения и (iii) взаимодействие промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1Н-бензимидазол-2(3Н)-оном.



В других вариантах осуществления обеспечиваются способы получения дейтерированного домперидона, Соединения 2. Эти способы включают (i) взаимодействие 1,2-диаминобензола, содержащего 4 атома дейтерия, с тетраэтилортокарбонатом; (ii) взаимодействие продукта стадии (i) с  $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$  с получением промежуточного соединения и (iii) взаимодействие промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1Н-бензимидазол-2(3Н)-оном.



Дейтерированные соединения домперидона можно вводить любым путем, который определит специалист в данной области, включая, без ограничения, пероральный, ректальный, назальный, парентеральный (т.е. подкожный, внутрикожный, внутримышечный, интраперитонеальный, внутривенный, интраартикулярный, интрамедуллярный), интраперитонеальный, трансмукозальный, трансдермальный или местный (т.е. дермальный, буккальный, сублингвальный, интраокулярный). В некоторых вариантах осуществления дейтерированные соединения домперидона вводят в форме фармацевтических композиций.

Композиции можно вводить перорально в твердой форме, такой как таблетка, капсула, таблетка для рассасывания или жевательная резинка, или в жидкой форме в виде сиропа, эмульсии, раствора или суспензии в водном или неводном носителе. В твердых формах композиции могут быть с контролируемым высвобождением или быстрым растворением для быстрого начала действия. Композиции также можно вводить путем инъекции, которая может быть подкожной, внутрикожной, внутримышечной, внутривенной, или другими способами инъекции. Композиции для введения через инъекцию могут включать суспензии, растворы или эмульсии в водных или неводных носителях. Другие композиции могут доставляться интраназально, вагинально, ректально или трансдермально. Композиции также могут доставляться трансмукозально. Препарат можно вводить от одного до четырех раз в день.

Типично фармацевтические композиции формулируют для соответствия конкретному пути введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции имеют форму таблеток, капсул (твердые и мягкие желатиновые капсулы), саше, драже, порошков, гранул, таблеток для рассасывания, порошков для восстановления, жидких препаратов (растворы, эмульсии, суспензии или сиропы),

пластырей, препаратов для ингаляций или суппозиториев. Таким образом, фармацевтические композиции типично содержат фармацевтически приемлемые эксципиенты.

Для включения в фармацевтические композиции фармацевтически приемлемые эксципиенты выбирают на основании способа введения, и они могут включать инертные и/или активные компоненты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент является стерильным, нетоксичным и/или биологически подходящим для введения субъекту, т.е. забуференным до подходящих значений pH и изотоничности. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые эксципиенты включают разбавители (например, инертные), носитель, адъювант, наполнители.

Дейтерированный домперидон или включающая его фармацевтическая композиция также могут содержать другие активные вещества и/или их можно вводить с другими активными веществами. В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное вещество является полезным для лечения GERD. В других вариантах осуществления дополнительное активное вещество является полезным для лечения функциональной диспепсии. В других вариантах осуществления дополнительное активное вещество является полезным для лечения тошноты и/или рвоты, ассоциированных с химиотерапией. Таким образом, дополнительное активное вещество может включать антациды, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов (такие как циметидин, фамотидин, низатидин или ранитидин), ингибиторы протонного насоса (такие как лансопризол, омепризол, пантопризол, рабепризол или дексланзопризол), лекарственные средства, которые укрепляют нижний эзофагеальный сфинктер (например, баклофен), лекарственные средства от тошноты или рвоты, такие как апрепитант, доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, палонсетрон, проклорперазин, прометазин, нетупитант-палонсетрон, ролапитант, лоразепам, метоклопрамид или дексаметазон, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления дейтерированный домперидон вводят перорально, трансдермально, парентерально или комбинируя такие пути введения. В других вариантах осуществления дейтерированный домперидон вводят трансдермально. В других вариантах осуществления дейтерированный домперидон вводят парентерально. В некоторых других вариантах осуществления дейтерированный домперидон вводят перорально.

Фиг. 1 показывает снижение метаболизма, вызванное дейтерированием домперидона, где площадь под кривой уровней в плазме перорально вводимого домперидона у крысы больше для дейтерированных домперидоновых соединений 2 и 6 по сравнению с недейтерированным домперидоном. Таблица ниже показывает уменьшенное образование метаболитов в человеческих гепатоцитах для соединений домперидона 2 и 6 в течение 60 мин периода времени по сравнению с недейтерированным домперидоном.

Процент образования метаболитов в человеческих гепатоцитах

Образец	% 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

Другой способ снижения метаболизма домперидона включает введение лекарственного средства сублингвально, чтобы активное вещество сразу попадало в кровоток и обходило пищеварительную систему, где происходит метаболизм. Сублингвальную форму домперидона или дейтерированного домперидона, сформулированную в виде таблетки, пленки или другой подходящей лекарственной формы, можно вводить в более низкой дозе, но с эффективностью сопоставимой с эффективностью перорально вводимой формы. Фармакокинетика домперидона, в частности его  $t_{1/2}$ ,  $pK_a$ ,  $\log P$  и  $K_d$ , делает его благоприятным для сублингвального введения.

Другим способом уменьшения метаболизма домперидона является введение активного вещества в форме частиц, обеспечивающей большую площадь поверхности. Например, домперидон или дейтерированный домперидон могут быть сформулированы в виде микрочастиц или наночастиц. С использованием системы биофармацевтической классификации (BCS) известно, что лекарственные средства класса II

обладают высокой проницаемостью и низкой растворимостью, таким образом, их биодоступность ограничена скоростью их растворения. В этом варианте осуществления микрочастица или наночастица или другая лекарственная форма, обеспечивающая увеличенную площадь поверхности, увеличивает биодоступность за счет повышения скорости растворения, и ее можно вводить в более низкой дозе, но с эффективностью сопоставимой с эффективностью перорально вводимой формы.

Должно быть понятно, что другие лекарственные формы могут достигать аналогичных или таких же результатов, например, использование композиций для распыления, порошка, тонкой пленки и т.д., и с использованием либо домперидона, либо дейтерированного домперидона.

Должно быть понятно, что варианты осуществления могут использоваться в комбинации. В качестве одного примера, форму домперидона в виде микрочастиц или наночастиц можно нанести или включить в тонкую пленку и вводить сублингвально. В качестве другого примера, дейтерированную форму домперидона можно сформулировать в виде микрочастиц или наночастиц и можно в некоторых вариантах осуществления вводить сублингвально, например, в или на тонкой пленке, в виде спрея и т.д. В этих примерах комбинаций дозу домперидона можно еще уменьшить благодаря его повышенной биодоступности и снижению метаболизма.

Следующие препараты и лекарственные формы можно использовать как для дейтерированных, так и для недейтерированных форм домперидона.

Наночастицы можно получить с использованием сухого измельчения или мокрого измельчения. Примеры способов сухого измельчения включают способы, раскрытые 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. Иллюстративный способ мокрого измельчения раскрыт в патенте США № 9107827. Любая из этих лекарственных форм, включая, но не ограничиваясь этим, тонкие пленки, таблетки, спреи, растворы и т.д., включает сублингвальную лекарственную форму.

Домперидон, как дейтерированные, так и недейтерированные формы, можно вводить через кожу, т.е. трансдермально. Абсорбция через кожу, также называемая чрескожной доставкой, трансдермальной доставкой или дермальной доставкой, переносит домперидон с внешней поверхности эпидермиса как в кожу, так и в системный кровоток. Поверхность эпидермиса является основным путем абсорбции при трансдермальной доставке, хотя небольшие количества средства также могут переноситься через волосяные фолликулы или железы. Начиная с поверхности эпидермиса средство проходит через семь эпидермальных слоев перед тем, как оно попадает в дерму, из которой средство попадает в кровеносную и/или лимфатическую систему. Роговой слой эпидермиса представляет собой наружный или поверхностный слой кожи и является ограничивающим скорость барьером для проникновения внешнего агента, таким образом, скорость прохождения через роговой слой определяет общую абсорбцию. Основными компонентами рогового слоя являются липофильные соединения, холестерин, сложные эфиры холестерина и керамиды. Средства с большей жирорастворимостью, таким образом, быстрее проникают через роговой слой и достигают системного кровотока по сравнению со средствами с меньшей жирорастворимостью, но большинство всех средств проникают через роговой слой в некоторой степени. Растворимость домперидона связана с его рН; домперидон представляет собой слабое основание,  $pK_a$  7,89, с ограниченной растворимостью в воде при отношении липидов к воде 3,90.

Здоровье и целостность рогового слоя влияет на проникновение веществ. Например, такие вещества, как сильные кислоты, которые повреждают или разрушают состав рогового слоя, быстро абсорбируются. Повреждение кожи из-за ожогов, ссадин, ран и болезней также влияет на абсорбцию. Некоторые растворители, например диметилсульфоксид (DMSO), увеличивают проницаемость рогового слоя, действуя в качестве носителей и, таким образом, используются в качестве веществ, усиливающих или способствующих проникновению. Некоторые поверхностно-активные вещества, например лаурилсульфат натрия, увеличивают проникновение через кожу водорастворимых веществ, возможно, в результате повышения проникновения воды через кожу.

Чрескожная доставка может достигаться путем местного введения, воздействия окружающей среды и/или инъекции. Абсорбция через кожу зависит от факторов веществ, включая, но не ограничиваясь этим, концентрацию, молекулярную массу и липофильную/гидрофильную природу или растворимость, а также от продолжительности контакта, физического состояния кожи, поверхности воздействия, а также наличия или отсутствия волосяных фолликулов на поверхности воздействия. Например, абсорбция вещества с различных поверхностей кожи происходит по следующей схеме от самой быстрой до самой медленной: мошонка > лоб > подмышечная впадина > череп > спина > брюшная полость > нижняя поверхность ладони/стопы, благодаря кератинизированному многослойному плоскоклеточному слою рогового слоя, функцией которого является предотвращение потери воды из нижележащих тканей.

Кожное применение домперидона может позволить более локализованную терапию и может избежать или минимизировать печеночный метаболизм первого прохождения. Таким образом, кожное введение может достигать более высоких системных концентраций. Лекарственные формы для кожного введения включают пластыри, лосьоны, линименты, мази, настойки, кремы, порошки, аэрозоли, гели и т.д. Пла-

стыри могут быть с контролируемым высвобождением и могут обеспечивать высвобождение домперидона в течение 7 дней, в одном варианте осуществления. Пластыри могут включать усилитель проникновения, который может облегчать доставку или в некоторых случаях иметь важное значение для доставки. В трансдермальном пластыре домперидон или пролекарственная форма домперидона присутствуют в виде свободного основания и/или соли.

Количество домперидона, которое абсорбируется при трансдермальном применении, может быть измерено прямо или косвенно с использованием методов, известных в данной области техники, и как описано ниже. Даже при исследованиях *in vivo* видовые различия могут быть заметны. Кроме того, различные ранее описанные композиции могут влиять на доставляемые концентрации. Прямое измерение концентрации можно осуществить с использованием методов *in vivo*, непосредственно нанося домперидон на кожу и измеряя домперидон в крови и моче в установленное время, затем нанося результаты на график и измеряя площадь под кривой (AUC). Можно использовать методы *ex vivo*, поскольку проницаемость рогового слоя существенно не изменяется, когда кожу осторожно удаляют. Камерные исследования с использованием любой лекарственной формы домперидона (например, пленки, пластыри, лосьоны 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), нанесенной на одну поверхность изолированного образца кожи, и измерение его концентрации на другой поверхности того же образца, известны, например, использование изолированного перфундированного лоскута свиньи (Riviere, Fundam). Appl. Toxicol. 7 (1986), 444-53). Методы

*in vitro* включают статические и проточные диффузионные ячейки, примерами которых являются ячейки Франца и ячейки Брно (Bronaugh and Stewart, J. Pharm. Sci, 74 (1985), 64-67) соответственно. Устройство статической ячейки Франца имеет верхнюю донорную камеру и нижнюю приемную камеру, содержащую жидкость, при этом верхняя и нижняя камеры разделены образцом кожи в качестве мембраны. Принимающая жидкость в нижней камере обычно представляет собой забуференный физиологический раствор с известным количеством белка, например бычьего сывороточного альбумина или биологической жидкости, и находится в контакте с кожной мембраной. При использовании известный объем и концентрация домперидона в носителе наносится на верхнюю камеру и проникает через кожную мембрану, диффундируя или иным образом попадая в приемную жидкость в нижней камере. Из этой принимающей жидкости берут пробы, как правило, через отверстие для отбора проб, через которое также заменяют извлеченный объем жидкости, и анализируют через регулярные интервалы для определения количества домперидона, которое проникло через кожную мембрану. Проточная ячейка Брно аналогична проточной ячейке Франца, но использует проточную систему в нижней камере, из которой отбирают пробы и анализируют непрерывно, а не в заданные моменты времени.

Способы трансмукозальной доставки домперидона раскрыты в публикации США № 2010/0255096. Мукоадгезивные технологии доставки обеспечивают безопасную и эффективную доставку средства, такого как домперидон. Эти мукоадгезивные технологии доставки включают все методы диффузии в слизистой оболочке полости рта: пассивную диффузию, включая транцеллюлярную (через клетку) и парациеллюлярную (через богатые липидами домены вокруг клеток), опосредованный носителем транспорт и эндоцитоз/экзоцитоз для активного клеточного захвата и экскреции эндоцитарным путем.

Слизистые оболочки выстилают полости тела, которые либо подвергаются внешнему воздействию окружающей среды, либо являются внутренними органами. Слизистая оболочка полости рта представляет собой слизистую оболочку, выстилающую внутреннюю часть рта, и состоит из многослойного плоскоклеточного эпителия (эпителия полости рта) и нижележащей соединительной ткани (собственной пластинки). Далее ее можно разделить на три основные категории в зависимости от функции и гистологии: жевательная слизистая оболочка кератинизированного многослойного плоскоклеточного эпителия, присутствующая на тыльной поверхности языка, твердом небе и прикрепленной десне; выстилающая слизистая оболочка некератинизированного плоскоклеточного эпителия, присутствующая почти везде в ротовой полости, включая слизистую оболочку щеки, которая выстилает щеки, слизистую оболочку губ, которая является внутренней слизистой оболочкой губ, и альвеолярную слизистую оболочку, которая является слизистой между деснами и слизистой щек/губ; и специализированная слизистая оболочка в областях вкусовых луковиц на сосочках языка на дорсальной поверхности языка. Биоадгезивные полимеры прилипают к любой влажной поверхности, таким образом, мукоадгезивная/биоадгезивная композиция прилипает к увлажненной слюной кератинизированной и некератинизированной слизистой оболочке.

Примеры трансдермальных композиций представлены ниже, все проценты являются мас./мас.. Хотя в следующих композициях указан домперидон, специалисту в данной области должно быть понятно, что домперидон может относиться либо к домперидону, либо к дейтерированному домперидону.

Композиция		Композиция	
1	Домперидон 1% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	2	Домперидон 1% Диэтилсебагинат 15% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
3	Домперидон 1% Дизопропиладипат 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	4	Домперидон 1% Диметилизосорбид 15% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
5	Домперидон 1% Дипропиленгликоль 10% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	6	Домперидон 1% Гексиленгликоль 12% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
7	Домперидон 1% Пропиленкарбонат 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	8	Домперидон 1% TRANSCUTOL® 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
9	Домперидон 1% Диэтаноламид лауриновой кислоты 15% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	10	Домперидон 1% ПЭГ 400 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
11	Домперидон 1% Кокамид DEA 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	12	Домперидон 1% Олеиновая кислота 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
13	Домперидон 1% ПЭГ-7 метиловый эфир 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	14	Домперидон 1% Полисорбат 80 15% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
15	Домперидон 1% BRIJ® L23 69 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	16	Домперидон 1% BRIJ® S 20 So MH 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
17	Домперидон 1% BRIJ® L4 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	18	Домперидон 1% Изопропилпальмитат 8% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
19	Домперидон 1% Левулиновая кислота 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	20	Домперидон 1% Лауриллактат 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
21	Домперидон малеат 1% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	22	Домперидон малеат 1% Диэтилсебагинат 15% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%

23	Домперидон малеат 1% Динизопропиладипат 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	24	Домперидон малеат 1% Диметилизосорбид 15% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
25	Домперидон малеат 1% Дипропиленгликоль 10% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	26	Домперидон малеат 1% Гексиленгликоль 12% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
27	Домперидон малеат 1% Пропиленкарбонат 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	28	Домперидон малеат 1% TRANSCUTOL® 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
29	Домперидон малеат 1% Дизэноламид лауриновой кислоты 15% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	30	Домперидон малеат 1% ПЭГ 400 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
31	Домперидон малеат 1% Кокамид DEA 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	32	Домперидон малеат 1% Олеиновая кислота 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
33	Домперидон малеат 1% ПЭГ-7 метиловый эфир 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	34	Домперидон малеат 1% Полисорбат 80 15% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
35	Домперидон малеат 1% BRIJ® L23 69 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	36	Домперидон малеат 1% BRIJ® S 20 So MH 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
37	Домперидон малеат 1% BRIJ® L4 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	38	Домперидон малеат 1% Изопропилпальмитат 8% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
39	Домперидон малеат 1% Левулиновая кислота 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	40	Домперидон малеат 1% Лауриллактат 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
41	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 79% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	42	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 60% TRANSCUTOL® 20 Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%

43	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 68% Гексиленгликоль 12% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	44	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 75% BRIJ® S 20 So МН 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
45	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 75% BRIJ® L4 LQ1 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	46	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 60% Диэтилсебацинат 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
47	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 60% Динизопропиладипат 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	48	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 70% Левулиновая кислота 10% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
49	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 70% Лауриллактат 10% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	50	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 60% Полисорбат 80 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
51	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 55% BRIJ® S 20 So МН 5% TRANSCUTOL® 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	52	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 63% BRIJ® S 20 So МН 5% Гексиленгликоль 12% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
53	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 70% BRIJ® S 20 So МН 5% BRIJ® L4 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	54	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 55% BRIJ® S 20 So МН 5% Динизопропиладипат 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
55	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 65% BRIJ® S 20 So МН 5% Лауриллактат 10% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	56	Домперидон малеат 1% DURO-ТАК® 387-2516 54% TRANSCUTOL® 20% BRIJ® L4 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%

57	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 62% Гексиленгликоль 12% BRIJ® L4 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	58	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 54% Диэтилсебагинат 20% BRIJ® L4 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
59	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 54% Диизопропиладипат 20% BRIJ® L4 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	60	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 64% Лауриллактат 10% BRIJ® L4 LQ 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
61	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 54% TRANSCUTOL® 10% BRIJ® L4 LQ 5% Диэтилсебагинат 10% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	62	Домперидон малеат 1% TRANSCUTOL® 40% BRIJ® L4 LQ 5% Диэтилсебагинат 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
63	Домперидон малеат 5% TRANSCUTOL® 40% BRIJ® L4 LQ 5% Диэтилсебагинат 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	64	Домперидон малеат 10% TRANSCUTOL® 35% BRIJ® L4 LQ 5% Диэтилсебагинат 20% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
65	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 59% TRANSCUTOL® 5% BRIJ® L4 LQ 5% Диэтилсебагинат 5% Лимонен 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	66	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 74% Лимонен 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
67	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 64% TRANSCUTOL® 5% BRIJ® L4 LQ 5% Диэтилсебагинат 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%	68	Домперидон 1% DURO-TAK® 387-2516 64% TRANSCUTOL® 5% BRIJ® L4 LQ 5% Диэтилсебагинат 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%
69	Домперидон малеат 1% DURO-TAK® 387-2516 59% TRANSCUTOL® 5% BRIJ® L4 LQ 5% Диэтилсебагинат 5% Лимонен 5% Диметилсульфоксид сколько потребуется до 100%		

Один вариант осуществления представляет собой композицию и способ для лечения гастропареза с использованием домперидона или дейтерированного домперидона или его фармацевтически приемлемой соли, представленного в сублингвальной лекарственной форме. Примеры сублингвальных лекарственных форм включают сублингвальные таблетки, биосовместимые тонкие пленки и сублингвальные спреи. Например, сублингвальные таблетки можно получить в виде быстро распадающихся таблеток (RDT). RDT представляют собой твердые лекарственные формы, содержащие лекарственное средство, которые быстро ( $\leq 30$  с) распадаются при помещении на или под язык, т.е. при контакте со слюной. Формулирование домперидона или дейтерированного домперидона в виде RDT обеспечивает возможность перорального введения домперидона без воды или без разжевывания. Коммерчески доступные RDT технологии

включают лиофилизированные таблетки, прессованные таблетки, формованные таблетки, высушенные распылением порошки, тонкие пленки и системы типа сахарной ваты (McLaughlin et al., *Pharmaceutical Technology*, Supplement to September 2009 issue).

Один вариант осуществления представляет собой композицию и способ для лечения гастропареза с использованием домперидона или дейтерированного домперидона или его фармацевтически приемлемой соли в форме биосовместимых наночастиц. В одном варианте осуществления домперидон или дейтерированный домперидон формулируют в виде композиции для местного применения. В другом варианте осуществления домперидон или дейтерированный домперидон формулируют как включенный в и/или нанесенный на пленку либо непосредственно, либо опосредованно. Например, домперидон или дейтерированный домперидон можно сформулировать так, чтобы он содержался в пленочной матрице, или можно сформулировать в виде слоя пленки или можно сформулировать в носителе, который наносят на пленку. Носитель может представлять собой суспензию, пену, эмульсию и т.д. В одном варианте осуществления домперидон или дейтерированный домперидон формулируют в виде местно наносимой пены. В другом варианте осуществления домперидон или дейтерированный домперидон формулируют как содержащийся в или на наночастице или в ассоциации с наночастицей. В других вариантах осуществления домперидон или дейтерированный домперидон формулируют в виде твердой таблетки или в жидкости, такой как сироп, суспензия, раствор или эмульсия, или в виде инъекционного препарата.

Композиции тонких пленок включают, но не ограничиваются этим, композиции, раскрытые в патентных публикациях США № 2014/0271788, 2014/0272220, 2014/0271787, 2014/0163060, 2014/0070440, 2014/0017299, 2013/0333831 и 2013/0220526.

Композиции наночастиц включают любую наноразмерную структуру, которая включает, но не ограничивается этим, квантовые точки, включающие графеновые квантовые точки, графен-оксидные квантовые точки и оксид цинка-графеновые квантовые точки, нанотрубки, включающие графеновые нанотрубки и/или углеродные нанотрубки, фуллерены, бакиболлы, дендримеры, липосомы, аптамеры, мицеллы и т.д.

Композиции легко обеспечивают комплаентность пациента и оптимальную дозировку для лечения симптомов гастропареза. Должно быть понятно, что другие расстройства моторики желудка также можно лечить при помощи раскрытых композиций и способов.

В одном варианте осуществления раствор или суспензию домперидона или дейтерированного домперидона помещают в блистерную упаковку и лиофилизируют с получением стандартной дозы. Лиофилизованная суспензия может включать обычные частицы, микронизированные частицы или наночастицы. Следующие лиофилизированные технологические платформы включают ZYD1S® (Catalent), LYOC™ (Cephalon), PHARMAFREEZE® (SPI Pharmaceuticals) и QUICKSOLV® (Janssen).

Для лиофилизированного RDT продукта для сублингвального введения домперидон или дейтерированный домперидон в качестве активного фармацевтического ингредиента (API) диспергируют в матрице из полимерного структурообразователя, например желатина, и сахара, обычно маннита, растворенного в воде. В готовом продукте стеклообразная аморфная структура полимерного компонента придает прочность и упругость при сохранении некоторой гибкости. Конкретный сорт желатина и связанные с ним характеристики растворения обеспечивают ровное и быстрое таяние во рту. Маннит кристаллизуется в процессе замораживания, обеспечивая привлекательный внешний вид и жесткость, а также обеспечивая устойчивость продукта к обработке и транспортировке. Маннит легко растворим, поэтому улучшает текстуру, вкус и ощущение во рту. Домперидон или дейтерированный домперидон можно растворить в матрице или диспергировать с образованием гомогенной суспензии для дозирования. Дозирование жидкости обеспечивает хорошую однородность дозы и подходит для очень низких доз, например микрограммовых доз. Суспензия может быть подходящей для доз до 400 мг, и домперидон или дейтерированный домперидон обычно является микронизированным. Размер частиц имеет значение, поскольку частицы >50 мкм могут ощущаться как комковатые. Продукты в форме раствора, из-за снижения температуры замерзания растворимым API, могут применяться в дозах до 60 мг. Как в растворах, так и в суспензионных продуктах используется тонкодисперсный домперидон или дейтерированный домперидон в виде высушенного блока, что способствует быстрому диспергированию и гладкому вкусу. Могут быть включены другие эксципенты, описанные ниже. Домперидон или дейтерированный домперидон распределяют в предварительно сформированные блистерные упаковки и быстро охлаждают жидким азотом для быстрого замораживания.

Замораживание приводит к образованию сети кристаллов льда, которые сублимируются во время лиофилизации с образованием высокопористой структуры. Компоненты матрицы сохраняют структуру высушенного блока, но при контакте с влагой высокая пористость приводит к быстрому проникновению воды. Матрица быстро растворяется, что приводит к быстрой дезинтеграции (<10 с).

После замораживания домперидон или дейтерированный домперидон лиофилизируют, дозируют и сушат в блистерных упаковках, которые запечатывают, обеспечивая физическую и экологическую защиту. Продукт слегка прилипает к упаковке, что приводит к минимальному перемещению продукта в блистерных карманах для обеспечения устойчивости при транспортировке. Продукт представляет собой

пластинчатую структуру, но с минимальной ломкостью и достаточной прочностью, чтобы его можно было извлечь из упаковки без разрушения.

Пластинчатая структура и высокая пористость лиофилизированных RDT композиций свидетельствуют о том, что вода обычно является основным компонентом дозируемой композиции, поэтому масса высушенного продукта значительно снижается и часто определяется, как правило, дозой домперидона или дейтерированного домперидона. Рекомендуемый 500 мг предел массы для RDT, вероятно, приближается к самой высокой дозе домперидона или дейтерированного домперидона в лиофилизированных композициях, что компенсируется его быстрым распадом.

После введения и быстрого диспергирования на или под языком лиофилизированная композиция эффективно превращается в исходный раствор или суспензию домперидона или дейтерированного домперидона. Таким образом, лиофилизированная RDT таблетка обеспечивает удобство твердой пероральной лекарственной формы с преимуществами продукта в виде раствора/суспензии, пригодность для буккального и сублингвального введения для повышения биодоступности непосредственно в системном кровотоке и избежания предсистемного метаболизма для сведения к минимуму нежелательных метаболитов, а также физическую и химическую стабильность со сроком хранения, сопоставимом с обычными таблетками, т.е. 2-5 лет.

QUICKSOLV® начинается с водной дисперсии домперидона или дейтерированного домперидона и матричного компонента, которая образуется и замораживается. Воду удаляют из замороженной матрицы путем лиофилизации или погружения в спирт (экстракция растворителем), чтобы получить сухой блок. Полученный продукт имеет однородную пористость и достаточную прочность для манипуляций с ним со свойствами, подобными описанным ранее.

LYOC™ начинается с эмульсии масло-в-воде, и ее помещают непосредственно в блистерные полости с последующей сушкой замораживанием. Чтобы сохранить гомогенность в процессе замораживания, необходимо включить полимеры для повышения вязкости матрицы до почти пастообразной консистенции, чтобы предотвратить осаждение. Повышенная вязкость матрицы снижает пористость продукта, это увеличивает время сушки вымораживанием и отрицательно влияет на дезинтеграцию.

В одном варианте осуществления относительно низкое немедленное высвобождение представляет собой начальную дозу с последующим введением композиции с пролонгированным высвобождением. В одном варианте воплощения 10 мг представляет собой низкую дозу немедленного высвобождения с последующим пролонгированным высвобождением 20-30 мг в течение 24 ч.

Если не указано иное, композиция представляет собой лекарственную форму. Таблетка является неограничивающим примером лекарственной формы. Диспергирование и дезинтеграция лекарственной формы используются как синонимы. В контексте настоящего изобретения действующее вещество, или "активное вещество", включает домперидон, производные домперидона, аналоги домперидона, дейтерированный домперидон и т.д.

Активное вещество включает все формы активного домперидона, включая дейтерированные формы домперидона, а также включает, но не ограничивается этим, промежуточные продукты, метаболиты, энантиомеры, полиморфы, кристаллическую структуру, гидраты, стереоизомеры, соли, основания, комплексы, носители, аналоги, производные и конъюгаты. Как используется в настоящем документе, пролонгированное высвобождение и замедленное высвобождение обычно используются как синонимы.

Каждая из сферических частиц и гранул представляет собой любой отдельный компонент лекарственной формы, например оболочка капсулы может быть заполнена множеством сферических частиц и/или множеством гранул.

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением (MR) включают, но не ограничиваются этим, следующие:

Композиция с немедленным высвобождением и композиция с отсроченным высвобождением указывают на начало высвобождения активного вещества относительно его введения. Композиция с немедленным высвобождением указывает на высвобождение активного вещества из композиции, начинающееся в течение относительно более короткого периода времени после введения, например через несколько минут или меньше. Композиция с отсроченным высвобождением указывает на то, что высвобождение активного вещества из композиции не начинается в течение относительно более короткого периода времени после введения, а наоборот задерживается и начинается или запускается по прошествии относительно более длительного периода времени после введения, например, более одного часа.

Композиция с быстрым высвобождением и композиция с медленным высвобождением указывают на скорость высвобождения после начала. Как только начинается доставка активного вещества, активное вещество может высвобождаться относительно быстро или относительно медленно. Быстрое высвобождение указывает на то, что после начала максимальная или пиковая доза достигается за относительно более короткий период времени. Медленное высвобождение указывает на то, что после начала максимальная или пиковая доза достигается за относительно более длительный период времени. После достижения максимальной дозы она может уменьшаться с любой скоростью, например быстрой, медленной или постоянной.

Композиция с длительным высвобождением и композиция с непрерывным высвобождением указывают на период непрерывного высвобождения и означают, что доставка активного вещества продолжается или поддерживается в течение продолжительного периода времени после начала высвобождения, обычно более одного часа, независимо от формы профиля высвобождения дозы. Например, высвобождение активного вещества поддерживается между максимальным и минимальным значением больше нуля в течение некоторого относительно более длительного периода времени. Это высвобождение может быть при постоянной дозе или при дозе, которая уменьшается со временем.

Композиция с постоянным высвобождением указывает дозу, которая высвобождается. Постоянное высвобождение означает, что активное вещество доставляется при относительно постоянной дозе в течение среднего или продолжительного периода времени. Это может быть представлено профилем высвобождения дозы, который является относительно плоским или только слегка наклонным после начала высвобождения, т.е. без четко выраженных пиков и впадин. Таким образом, постоянное высвобождение обычно является длительным или непрерывным, но длительное или непрерывное высвобождение может не быть постоянным.

Композиция с пульсирующим высвобождением указывает, что активное вещество доставляется при одной или нескольких 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 пульсирующих высвобождения могут создавать перекрывающийся, общий или комбинированный профиль высвобождения, который, по-видимому, является постоянным или фактически является постоянным. Когда происходят два или более пульсирующих высвобождения, между импульсами может быть или не быть периода отсутствия высвобождения. Обычно пульсирующее высвобождение приводит к высвобождению по существу всего активного вещества в течение примерно 60 мин или менее.

Композиция с пролонгированным высвобождением обеспечивает либо высвобождение активного вещества в пределах целевого диапазона доз в течение относительно более длительного периода, либо уровень лекарственного средства в плазме в пределах целевого диапазона доз в течение относительно более длительного периода, независимо от конкретного механизма или характера высвобождения, например такого как устойчивый, пульсирующий или непрерывный.

Профиль высвобождения для перорально вводимого лекарственного средства указывает способ и время, в течение которого композиция высвобождает или доставляет активное вещество в желудок, кишечник и т.д. после введения. Известны различные способы для оценки высвобождения лекарственного средства и получения профилей высвобождения, включая испытания *in vitro*, которые моделируют поведение композиции *in vivo* и которые включают испытание на растворение USP для твердых лекарственных форм с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением.

Профили высвобождения лекарственного средства отличаются от профилей в плазме. Профиль в плазме указывает дозу или уровень активного вещества в кровотоке млекопитающего, например, пациента, получающего лекарственный препарат. Когда активное вещество высвобождается из композиции, например в кишечник, можно определить количество присутствующего в кровотоке активного вещества в динамике по времени.

Профиль высвобождения лекарственного средства может быть разработан для получения желаемого или целевого профиля в плазме, и профиль в плазме может имитировать профиль высвобождения. Например, хотя ожидается, что замедленное высвобождение активного вещества будет вызывать устойчивую дозу в плазме, а пульсирующее высвобождение будет давать импульсный (пик и впадина) профиль в плазме, это не обязательно так. Период полужизни ( $t_{1/2}$ ) активного вещества в кровотоке (скорость его распада) может быть таким, чтобы устойчивый или непрерывный профиль концентрации в плазме мог быть результатом пульсирующего профиля доставки. Другие факторы также могут играть роль, такие как биоабсорбция, биодоступность и эффект первого прохождения. Профиль в плазме, создаваемый конкретным профилем высвобождения активного вещества, также может варьироваться от пациента к пациенту.

Измерения биодоступности известны в данной области и включают площадь под кривой концентрация-время (AUC) в плазме, максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ) и время до достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ).

AUC определяет площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени и представляет количество абсорбированного лекарственного средства после введения однократной дозы лекарственного средства (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Editor Gennaro, 2000, p. 999).

$C_{max}$  означает максимальную концентрацию в плазме, достигаемую после перорального введения лекарственного средства (Remington, p. 999). Пероральное введение лекарственного средства приводит к одному значению  $C_{max}$ , но может приводить более чем к одной пиковой концентрации в плазме, например, после введения композиции с пульсирующими дозами.

$T_{max}$  означает период времени, необходимый для достижения  $C_{max}$  после перорального введения лекарственного средства, и связано со скоростью абсорбции активного вещества (Remington, p. 999).

Термин "полимер, повышающий растворимость" или "полимер, ингибирующий кристаллизацию", относится к водорастворимому полимеру, способному при подходящих концентрациях образовывать

твердую дисперсию, как определено в настоящем документе, слабощелочного меклизина в полимере, повышающем растворимость, например, сначала путем растворения лекарственного средства и полимера в одной и той же системе растворителей, а затем удаления растворителя в соответствующих условиях. Слабощелочное лекарственное средство поддерживается по существу в виде молекулярной дисперсии или в аморфной форме при хранении, транспортировке и коммерческом распространении композиции, содержащей твердую дисперсию повышающего растворимость полимера и слабощелочного лекарственного средства.

Покрытие, обеспечивающее "контролируемое высвобождение", включает покрытия, которые задерживают высвобождение, замедляют высвобождение, препятствуют высвобождению и/или иным образом пролонгируют высвобождение лекарственного средства из частиц, имеющих покрытие, обеспечивающее контролируемое высвобождение. Термин "контролируемое высвобождение" охватывает "замедленное высвобождение", "отсроченное высвобождение" и "рассчитанное по времени пульсирующее высвобождение", таким образом, "покрытие, обеспечивающее контролируемое высвобождение", охватывает покрытие, обеспечивающее замедленное высвобождение, покрытие, обеспечивающее рассчитанное по времени пульсирующее высвобождение, или покрытие, обеспечивающее высвобождение "с задержкой".

Термин "энтеросолюбильный полимер" относится к рН-чувствительному полимеру, который устойчив к желудочному соку (т.е. относительно нерастворим при низких уровнях рН в среде желудка) и который растворяется при более высоких уровнях рН в кишечном тракте.

"Немедленное высвобождение" в отношении фармацевтической композиции, которая может представлять собой лекарственную форму или компонент лекарственной формы, относится к фармацевтической композиции, которая высвобождает около 50% активного вещества или более, в другом варианте осуществления около 75% активного вещества или более, в другом варианте осуществления около 90% активного вещества или более и в других вариантах осуществления около 95% активного вещества или более в течение примерно 1 ч после введения лекарственной формы. Термин также может относиться к фармацевтическим композициям, в которых относительно быстрое высвобождение активного вещества происходит после времени задержки, при котором происходит незначительное или вообще не происходит высвобождения активного вещества.

"Гранула с немедленным высвобождением (IR)" или "частица с немедленным высвобождением" в широком смысле относится к грануле или частице, содержащей активный компонент, которая проявляет свойства "немедленного высвобождения" по отношению к активному веществу.

Термин "гранула с замедленным высвобождением (SR)" или "частица с замедленным высвобождением" в широком смысле относится к грануле или частице, содержащей SR покрытие, расположенное поверх содержащего активное вещество ядра.

"Покрытие, обеспечивающее задержку высвобождения" или "покрытие, обеспечивающее рассчитанное по времени пульсирующее высвобождение" (TRP) относится к покрытию, обеспечивающему контролируемое высвобождение, объединяющему нерастворимые в воде и энтеросолюбильные полимеры; TRP покрытие само по себе обеспечивает немедленный импульс высвобождения активного вещества после заданного времени задержки. Гранула с рассчитанным по времени замедленным высвобождением (TSR) с TRP покрытием, нанесенным поверх барьерного покрытия (SR покрытие), обеспечивает устойчивый профиль высвобождения активного вещества после заданного времени задержки.

"Гранула с отсроченным высвобождением (DR)" или "частица с отсроченным высвобождением" в широком смысле относится к содержащему активное соединение ядру. DR покрытие относится к покрытию, обеспечивающему контролируемое высвобождение, содержащему энтеросолюбильный полимер, необязательно в комбинации с пластификатором.

"Гранула с контролируемым высвобождением (CR)" или "частица с контролируемым высвобождением" в широком смысле относится к содержащему активное соединение ядру, имеющему внутреннее SR покрытие, за которым необязательно следует внешнее DR или TPR покрытие или внутреннее TPR покрытие, за которым следует внешнее DR покрытие.

"Время задержки" относится к периоду времени, когда менее чем около 10% активного вещества высвобождается из фармацевтической композиции после приема композиции или лекарственной формы, содержащей композицию, или после воздействия композиции или лекарственной формы, содержащей композицию, в имитированную жидкость(жидкости) организма, например, оцениваемое при помощи USP аппарата с использованием среды двухстадийного растворения (первые 2 ч в 700 мл 0,1N HCl при 37°C с последующим тестированием растворения при рН 6,8, полученном путем добавления 200 мл модификатора рН).

"Расположенное поверх", например в отношении покрытия поверх подложки, относится к относительному расположению, например, покрытия по отношению к подложке, но не требует, чтобы покрытие находилось в непосредственном контакте с подложкой. Например, первое покрытие, "расположенное поверх" подложки, может находиться в непосредственном контакте с подложкой, или один или несколько промежуточных материалов или покрытий могут размещаться между первым покрытием и подложкой. Например, SR покрытие, расположенное поверх содержащего активное вещество ядра, может относиться к SR покрытию, нанесенному непосредственно на содержащее активное вещество ядро или ки-

слотный кристалл или содержащее кислоту ядро, или может относиться к SR покрытию, нанесенному на защитное уплотняющее покрытие на содержащем активное вещество ядре.

"Уплотняющий слой" или "защитное уплотняющее покрытие" относится к защитной мембране, расположенной поверх содержащего активное вещество ядра или функционального полимерного покрытия, защищающей частицу от абразивного действия и истирания при манипуляциях с ней и/или минимизирующей статическое электричество в процессе обработки.

"Распадающаяся во рту таблетка" или "ODT" относится к таблетке, которая быстро распадается в полости рта после введения без разжевывания. Скорость дезинтеграции может варьироваться, но она быстрее, чем скорость дезинтеграции традиционных твердых лекарственных форм (например, таблеток или капсул), которые предназначены для проглатывания сразу после введения, или быстрее, чем скорость дезинтеграции жевательных твердых лекарственных форм при испытании, например методом испытания USP <701>.

Термин "по существу распадается" относится к уровню дезинтеграции, составляющему, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или около 100% дезинтеграции.

"Дезинтеграция" отличается от "растворения", "дезинтеграция" относится к разрушению или потере структурной когезии, например, частиц, составляющих таблетку, тогда как "растворение" относится к солюбилизации твердого вещества в жидкости, например солюбилизации лекарственного средства в растворителях или желудочных жидкостях.

"Водонерастворимый полимер" представляет собой полимер, который нерастворим или очень мало растворим в водной среде, независимо от pH или в широком диапазоне pH (например, от 0 до pH 14). Полимер, который набухает, но не растворяется в водной среде, может быть "водонерастворимым".

"Водорастворимый полимер" представляет собой полимер, который растворим, т.е. значительное количество растворяется, в водной среде независимо от pH.

"Энтеросолюбильный полимер" представляет собой полимер, который является растворимым, т.е. значительное количество растворяется, в кишечной среде; т.е. в водной среде в условиях от нейтральных до щелочных, и нерастворим в кислых условиях (т.е. при низком pH).

Термин "противоположный по растворимости в кишечнике полимер" или "гастрорастворимый полимер" относится к полимеру, который растворим в кислых 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 первоначальной массы частиц или гранул до нанесения покрытия. Таким образом, 10% массы покрытия относится к высушенному покрытию, которое увеличивает массу частицы на 10%.

Биоэквивалентность представляет собой отсутствие значительно различающихся скорости и степени абсорбции, что касается доступности активного ингредиента, при введении в той же дозе в аналогичных условиях. Биоэквивалентность может быть измерена с использованием фармакокинетических параметров, например AUC.

Один вариант осуществления представляет собой пероральную лекарственную форму, которая содержит композицию с модифицированным высвобождением (MR). В этом варианте осуществления единичная лекарственная форма содержит как лекарственную форму с немедленным высвобождением (IR), так и лекарственную форму с пролонгированным высвобождением (XR). В контексте настоящего изобретения лекарственная форма с немедленным высвобождением высвобождает активное вещество сразу после введения. В контексте настоящего изобретения лекарственная форма с пролонгированным высвобождением охватывает формы с отсроченным высвобождением, с рассчитанным по времени высвобождением, с контролируемым высвобождением или с пролонгированным высвобождением. В контексте настоящего изобретения лекарственная форма с пролонгированным высвобождением высвобождает активное вещество с заранее определенной скоростью в течение определенного времени, чтобы поддерживать постоянную концентрацию лекарственного средства в течение определенного периода времени с минимальными побочными эффектами. Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением могут быть получены путем использования различных композиций, как описано ниже в иллюстративных, но не ограничивающих, примерах, включая полимерные конъюгаты с активным веществом и липосомальные фармацевтические композиции, включающие активное вещество.

Система доставки может включать ядро, затравку или матрицу, которые могут быть нагружены или не нагружены активным веществом, и один или более слоев покрытия, включающих активное вещество и/или включающих слой, имеющий характеристики высвобождения, которые контролируют начало и характеристики высвобождения активного вещества. Ядро, затравку или матрицу можно изготовить или приобрести коммерческим путем. В качестве только одного примера ядро может быть из сахара или микрокристаллической целлюлозы, а гидрофильная матрица может быть получена, например, из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), поли(этиленоксида), поливинилового спирта, ксантановой камеди, карбомера, каррагинана, зооглана и т.д.

Покрывающие слои могут обеспечивать немедленное высвобождение, замедленное пульсирующее высвобождение или пролонгированное высвобождение. Немедленное высвобождение активного вещества из слоя с немедленным высвобождением можно получить, например, путем использования очень тонкого слоя или покрытия, через которое желудочные жидкости могут быстро проникать, способствуя быстрому вымыванию активного вещества; или путем включения активного вещества в смесь, которая включает поддерживающее связующее или другое инертное вещество, которое легко растворяется и высвобождает активное вещество в желудочной жидкости; или с использованием поддерживающего связующего или другого инертного вещества, которое быстро распадается при контакте с желудочной жидкостью, при этом такое вещество и активный компонент быстро диспергируются в желудочной жидкости в виде мелких частиц. Такие быстро распадающиеся и диспергирующие вещества включают, например, лактозу и микрокристаллическую целлюлозу. Гидроксипропилметилцеллюлоза является примером суспандирующего агента и связующего.

Энтеросолюбильные покрытия для компонента с отсроченным пульсирующим высвобождением могут быть рН-зависимыми или рН-независимыми. Энтеросолюбильные покрытия для компонента с пролонгированным высвобождением зависят от рН. Зависимое от рН покрытие активируется с высвобождением лекарственного средства в известном диапазоне рН, который обычно соответствует локальному рН среды, в которой желательна отсроченное высвобождение. Примеры рН-зависимых покрытий включают ацетатфталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, карбоксиметилэтилцеллюлозу, сополимеризованные метакриловую кислоту/метиловые эфиры метакриловой кислоты, такие как, например, материалы, известные под торговым названием EUDRAGIT® L12.5, L100 или EUDRAGIT® S12.5, S100, или подобные соединения, используемые для получения энтеросолюбильных покрытий, также можно использовать водные коллоидные полимерные дисперсии или ре-дисперсии, например, EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, EUDRAGIT® препарат 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D and 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical).

Примеры коммерчески доступных фармацевтических композиций с использованием энтеросолюбильной системы в форме покрытия или слоя для предотвращения растворения активного вещества в желудке включают CYMBALTA® (дулоксетин HCl, Lilly Indianapolis IN), NEXIUM® (эзомепразол, AstraZeneca LP), ACIPHEX® (рабепразол натрия, Eisai Inc. и Орто-Мс-Нейл-Дансен Фармацевтикалс, Инк.), ASACOL® HD (ме-саламин, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc.), LIALDA® (месаламин, Shire US), PENTASA® (ме-саламин, Shire US), ENTECORT® EC (будесонид капсулы, AstraZeneca), LAMICTAL® XR (ламотригин таблетки, GlaxoSmithKline), KAPIDEX® (декслансопрозол, Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.), CREON® (пан-креатин капсулы, Solvay S.A.), ULTRASE® (панкрелипаза капсулы, Axcan Pharma US), PROTONIX® (пантопрозол, Pfizer) DEPAKOTE® (дивалпрокс натрия, Abbott Laboratories), PRILOSEC® (омепразол, AstraZeneca), PREVACID® (лансопрозол, Novartis Consumer Health), ARTHOTEC® (диклофенак натрия, Pfizer); STAVZOR® (валпроевая кислота, Noven Therapeutics), TRILIPXI 4 (фенофибровая кислота, капсулы с отсроченным высвобождением, Abbott Laboratories) и VIDEX® EC (диданозин, Bristol-Myers Squibb).

В спиртоустойчивой фармацевтической композиции используется "обеспечивающее защиту от спирта вещество" для предотвращения или замедления индуцируемого этанолом "выброса" активного вещества из лекарственной формы, что может привести к высвобождению слишком высокой дозы домперидона или дейтерированного домперидона в организме пациента, что затем может привести к более высокой  $C_{max}$ , потенциально вызывая пролонгацию QT. При использовании спиртоустойчивой композиции предотвращается сброс дозы, устраняя эту проблему безопасности. Обеспечивающее защиту от спирта вещество может представлять собой одно вещество, например полимер, или комбинацию веществ, например комбинацию полимеров, в растворе эксципиента. Обеспечивающее защиту от спирта вещество наносят в виде слоя или покрытия, или оно присутствует в форме матрицы в альтернативных вариантах осуществления. Обеспечивающие защиту от спирта вещества включают, но не ограничиваются этим, ацетатфталат целлюлозы на органической основе, сополимеры метакрилата аммония, сополимеры метакриловых эфиров, сополимеры метакриловой кислоты, природные и синтетические крахмалы, полиалкиленоксиды и природные и синтетические целлюлозы, включая модифицированные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксиметилцеллюлоза (HMC), метилцеллюлоза (MC), гидроксиэтилцеллюлоза (HEC) и карбоксиметилцеллюлоза (CMC), воски, такие как воски насекомых и животных, растительные воски, минеральные воски, нефтяные воски и синтетические воски. В одном варианте осуществления обеспечивающее защиту от спирта вещество представляет собой ацетатфталат целлюлозы на органической основе Eastman C-A-P® или Cellacéfate, NF (Eastman Chemical Company, Kingsport TN USA). Обеспечивающее защиту от спирта вещество может присутствовать в композиции в количестве, достаточном для придания спиртоустойчивости при заданной концентрации этанола, например, может быть добавлено 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%, рассчитанном по уве-

личению массы.

В одном варианте осуществления композиция активного вещества включает множество CR и ID частиц, где каждая из CR частиц включает ядро, покрытое слоем нерастворимого в воде полимера, за которым следует слой покрытия, включающий энтеросолюбильный полимер, необязательно в комбинации с водонерастворимым полимером, где ядро включает домперидон и фармацевтически приемлемое полимерное связующее, после чего следует первый слой покрытия, включающий водонерастворимый полимер, необязательно в комбинации с водорастворимым полимером, и необязательное второе покрытие из энтеросолюбильного полимера, необязательно в комбинации с водонерастворимым полимером.

Один вариант осуществления содержит множество CR и IR частиц. CR частица включает ядро, покрытое слоем водонерастворимого полимера, за которым следует слой покрытия, включающий энтеросолюбильный полимер, необязательно в комбинации с водонерастворимым полимером; при этом ядро включает активное вещество и фармацевтически приемлемую органическую кислоту (например, фумаровую кислоту), отделенные друг от друга по меньшей мере SR слоем. Каждая IR частица включает активное вещество в комбинации с подходящими эксципиентами. В некоторых вариантах осуществления композиция включает активное вещество и по меньшей мере одну органическую кислоту, повышающую растворимость, которая способна создавать микросреду с кислотным pH в грануле с покрытием для солюбилизации активного вещества до его высвобождения в агрессивную pH-среду кишечного тракта, где лекарственное средство практически нерастворимо.

В одном варианте осуществления CR частицы включают инертное ядро (например, сахарную сферу, целлюлозную сферу и т.д.), последовательно покрытое фармацевтически приемлемой органической кислотой (например, янтарной кислотой) и фармацевтически приемлемым связующим (например, гидроксипропилцеллюлозой); SR слой (например, включающий фармацевтически приемлемый водонерастворимый полимер, такой как этилцеллюлоза, необязательно пластифицированный фармацевтически приемлемым пластификатором, таким как триэтилцитрат или полиэтиленгликоль); слой активного вещества и фармацевтически приемлемое связующее (например, повидон); необязательный уплотняющий слой (например, включающий водорастворимый полимер, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза); и SR слой, включающий водонерастворимый полимер, такой как этилцеллюлоза (EC-10), и энтеросолюбильный полимер, такой как фталат гипромеллозы, HP-55, и необязательный фармацевтически приемлемый пластификатор, такой как триэтилцитрат (TEC).

pH-независимое покрытие включает вещества, чувствительные к ферментативной активации азоредуктазами в кишечных бактериях (т.е. азополимеры), или вещества, подверженные расщеплению полисахаридазами в толстой кишке (природные полисахариды). Неограничивающие примеры азополимеров включают сополимеры 2-гидроксиэтилметакрилата (HEMA) и метилметакрилата (MMA). Неограничивающие примеры природных полисахаридов включают амилозу, хитозан, хрондоитин, декстран и ксилан.

"Энтеросолюбильный полимер" представляет собой полимер, имеющий полистирольную эквивалентную средневесовую молекулярную массу (MW) около 50000-150000 и содержащий карбоксильные группы, которые остаются нерастворимыми при pH ниже примерно 4 (диапазон pH в желудке), но которые ионизируются и, таким образом, вызывают растворение полимера при pH выше примерно 5,0 (диапазон pH в кишечнике). Энтеросолюбильный полимер может быть пленкообразующим, например ацетатфталат целлюлозы (C-A-P), ацетат-тримеллитат целлюлозы (C-A-T), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) и поливинилацетатфталат (PVAP).  $M_w$  HPMCP может быть около 80000-110000 или 95000-100000.  $M_w$  для C-A-P может быть около 55000-75000 или 68000-80000.

Компонент, замедляющий высвобождение, может включать покрытия, замедляющие высвобождение, матрицы замедленного высвобождения и осмотические системы замедленного высвобождения. Покрытия, замедляющие высвобождение, можно получить с использованием водонерастворимого полимера, комбинации водонерастворимых полимеров или комбинации водонерастворимых и водорастворимых полимеров. Обычные замедляющие высвобождение полимеры, известные специалистам в данной области, можно использовать для матрицы замедленного высвобождения.

Типичные покрытия, замедляющие высвобождение, включают поливинилацетат, ацетат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, ацетат-пропионат 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®, KOLLTACOAT® SR30D, и ацетилцеллюлозный латекс.

Гранулы или сферические частицы могут быть получены из любых фармацевтически приемлемых материалов на основе совместимости с активным веществом и физико-химическими свойствами гранул или сферических частиц.

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

Разрыхлители включают кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, сшитую карбоксиметилцеллюлозу (AC-DI-SOL®), натрий крахмалгликолят (EXPLOTAB®), 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, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, линию PLURONIC® (BASF) и т.д.

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

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

Следующая информация раскрывает иллюстративные, но не ограничивающие, способы получения.

Ядро можно получить путем экструзии-сферонизации, грануляции с высоким сдвигом, наслаения раствора или суспензии.

При экструзии-сферонизации активное вещество и другие добавки гранулируют путем добавления раствора связующего. Влажную массу пропускают через экструдер, снабженный ситом определенного размера. Экструдаты сферонизируют в марумеризаторе. Полученные гранулы сушат и просеивают.

При грануляции с высоким сдвигом активное вещество и другие добавки смешивают в сухом виде, затем смесь смачивают путем добавления раствора связующего в грануляторе/смесителе с высоким сдвигом. Гранулы смешивают после смачивания путем комбинирования действий смешивания и измельчения. Полученные гранулы или пеллеты сушат и просеивают.

При наслаивании раствора или суспензии раствор или дисперсию лекарственного средства со связующим веществом или без него распыляют на исходные зерна с определенным размером частиц в процессоре с псевдооживленным слоем или другом подходящем устройстве, нанося таким образом активное вещество на поверхность исходных зерен. Нагруженные активным веществом пеллеты сушат.

Частицы, являющиеся ядрами, имеют диаметр около 50-1500 мкм, предпочтительно 100-800 мкм. На частицы, являющиеся ядрами, можно нанести покрытие в аппарате с псевдооживленным слоем из нескольких чередующихся покрывающих слоев. Ядро можно покрыть непосредственно слоем или слоями активного вещества, и/или активное вещество может быть включено в материал ядра. Разделительный или защитный слой можно добавить поверх содержащего активное вещество слоя и/или между слоями активного вещества. Разделительный или защитный слой можно добавить на поверхность нагруженного активным веществом ядра, и затем на него можно нанести энтеросолюбильный слой, обеспечивающий отсроченное пульсирующее или пролонгированное высвобождение. Еще один слой активного вещества также можно добавить к энтеросолюбильному слою, обеспечивающему отсроченное пульсирующее или пролонгированное высвобождение, для доставки начальной дозы. Защитный покрывающий можно нанести непосредственно поверх либо содержащего активное вещество ядра, либо ядра с нанесенными на него слоями активного вещества, с применением традиционных технологий нанесения покрытий, используемых в данной области техники, таких как покрытие в устройстве для нанесения покрытий или покрытие в псевдооживленном слое, с использованием растворов полимеров в воде или подходящих органических растворителях или водных дисперсий полимеров. Подходящие вещества для защитного слоя включают производные целлюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, поливинилпирролидон/винилацетатный сополимер, водные дисперсии этилцеллюлозы (AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT® RL 30D, OPA-DRY®, ацетат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, ацетат-пропионат целлюлозы, этилцеллюлоза, жирные кислоты и их сложные эфиры, воски, зеин и водные полимерные дисперсии, такие как EUDRAGIT® RS и RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, и/или ацетилцеллюлозный латекс, отдельно или в комбинации с гидрофильными полимерами, такими как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (KLUCEL®, Hercules Corp.), гидроксипропилметилцеллюлоза (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), поливинилпирролидон и т.д. Уровни покрытия варьируются от около 1 до около 6% мас./мас., предпочтительно от около 2 до около 4% мас./мас.

Слой энтеросолюбильного покрытия, обеспечивающий отсроченное пульсирующее высвобождение или пролонгированное высвобождение, наносят на ядро, с уплотняющим покрытием или без него, с применением традиционных технологий нанесения покрытий, используемых в данной области техники, таких как покрытие в устройстве для нанесения покрытий или покрытие в псевдооживленном слое, с использованием растворов полимеров в воде или подходящих органических растворителях или водных дисперсий полимеров. Подходящие покрывающие агенты известны в данной области техники, например, коммерчески доступные pH-чувствительные полимеры, таким образом, активное вещество не высвобождается в кислой среде желудка (pH <4,5), но высвобождается и становится доступным, когда pH-чувствительный слой растворяется при более высоком pH через определенное время или после того,

как средство проходит через желудок.

Энтеросолюбильные полимеры для компонента, обеспечивающего отсроченное пульсирующее высвобождение, и компонента, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, включают, например, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, карбоксиметилэтилцеллюлозу, сополимеризованные метакриловую кислоту/метиловые эфиры метакриловой кислоты, такие как, например, материалы, известные как EUDRAGIT® L12.5, L100 или EUDRAGIT® S12.5, S100, или подобные соединения, используемые для получения энтеросолюбильных покрытий. Также можно использовать водные коллоидные полимерные дисперсии или редисперсии, например, EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, EUDRAGIT® препарат 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D и 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical).

Энтеросолюбильные полимеры, обеспечивающие отсроченное пульсирующее и пролонгированное высвобождение, можно модифицировать путем смешивания с другими известными продуктами покрытий, которые не чувствительны к pH, например нейтральными эфирами метакриловой кислоты с небольшой долей триметиламмониев этилметакрилатхлорида, коммерчески доступными как EUDRAGIT® RS и EUDRAGIT® RL; нейтральной дисперсией сложных эфиров без каких-либо функциональных групп, коммерчески доступной как EUDRAGIT® NE30D; и другими pH-независимыми продуктами покрытий.

Модифицирующий компонент защитного слоя, используемого поверх энтеросолюбильного покрытия, обеспечивающего отсроченное пульсирующее и пролонгированное высвобождение, может включать барьерный слой, защищающий от проникновения воды (полупроницаемый полимер), который может быть последовательно нанесен после энтеросолюбильного покрытия для снижения скорости проникновения воды через слой энтеросолюбильного покрытия и, следовательно, может увеличивать время задержки высвобождения активного вещества. Нанесение покрытия осуществляют, как описано выше.

Необязательно, можно нанести защитный или окрашивающий верхний слой. OPADRY®, OPADRYII® (COLORCON®) и соответствующие цветные и бесцветные сорта COLORCON® могут защитить гранулы от прилипания и придать цвет продукту. В одном варианте осуществления количество защитного или цветного покрытия составляет от 1 до 6 мас.%, предпочтительно от около 2 до около 3 мас.%. Также можно использовать тальк.

Компоненты могут быть включены в формулу верхнего покрытия, например, для облегчения и обеспечения еще более быстрого высвобождения. Такие компоненты включают, например, пластификаторы, включающие ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилсебагинат, триацетин, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль и т.д.; смазывающие вещества, включающие тальк, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, стеарат кальция, диоксид титана, силикат магния и т.д.

Композицию можно включить в твердые желатиновые капсулы, либо отдельно, либо с дополнительными эксципиентами. Композицию можно включить 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®), предварительно желатинизированные крахмалы (STARCH® 1500, NATIONAL® 1551) и полиэтиленгликоли (CARBOWAX®), присутствующие в диапазоне от около 5 до около 75% мас./мас., с предпочтительным диапазоном от около 25 до около 50% мас./мас.

Экципиенты типично включают, но не ограничиваются этим, один или несколько инертных наполнителей, включая микрокристаллическую целлюлозу, полисахариды сои, фосфат кальция дигидрат, сульфат кальция, лактозу, сахарозу, сорбит и т.д.; одно или несколько веществ, придающих текучесть порошкам, включающие высокодисперсный диоксид кремния, силикагель, стеарат магния, стеарат кальция и т.д.; одно или несколько смазывающих веществ для обеспечения надлежащего таблетирования, включающие полиэтиленгликоль, лейцин, глицерилбегенат, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, гидрогенизированное растительное масло и т.д., присутствующие в диапазоне от около 0,1 до около 10% мас./мас., с предпочтительным диапазоном от около 0,3 до около 3,0% мас./мас.

Разрыхлители добавляют для диспергирования гранул после проглатывания таблетки. Разрыхлители включают, но не ограничиваются этим, сшитую натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (AC-DI-SOL®), натрий крахмалгликолят (EXPLATAB®, PRIMOJEL®), сшитый поливинилполипирролидон (PLASDONE-XL®) и т.д., присутствующие в диапазоне от около 3 до около 15% мас./мас., с предпочтительным диапазоном от около 5 до около 10% мас./мас.

В одном варианте осуществления таблетки получают из частиц, которые вводят в смеситель с AVICEL®, разрыхлителями и смазывающим веществом, смешивают в течение определенного времени (минуты) до получения однородной смеси, затем смесь помещают в загрузочный бункер таблеточного пресса для прессования таблеток. Используемая сила сжатия достаточна для формирования таблетки, но не для разрушения гранул или покрытий.

Таблетка может иметь трехслойную структуру, где компонент немедленного высвобождения сме-

шивают в сухом виде, а компоненты с отсроченным пульсирующим высвобождением и компоненты с пролонгированным высвобождением гранулируют влажным способом. Затем получают таблетку путем прессования в форме однослойной или трехслойной таблетки. При растворении слоев каждый компонент высвобождается и действует как сформулированный следующим образом: например, частицы немедленного высвобождения обеспечивают немедленное высвобождение, частицы отсроченного пульсирующего высвобождения обеспечивают отсроченное пульсирующее высвобождение, а частицы замедленного высвобождения обеспечивают пролонгированное высвобождение после времени задержки.

Одним из вариантов осуществления изобретения является пероральная лекарственная форма домперидона или дейтерированного домперидона, которая содержит, в одной лекарственной форме, как форму немедленного высвобождения, так и форму пролонгированного высвобождения. Одним вариантом осуществления изобретения является пероральная лекарственная форма домперидона или дейтерированного домперидона, которая содержит, в одной лекарственной форме, как форму немедленного высвобождения, так и форму пролонгированного высвобождения.

Лекарственная форма домперидона или дейтерированного домперидона, которая объединяет как композицию с немедленным высвобождением 10 мг, в пределах от 5 до 20 мг, так и композицию с пролонгированным высвобождением 20 мг, в пределах от 10 до 80 мг, обеспечивает доставку средства пациенту непрерывно в течение около 12 ч. Такая дозированная лекарственная форма обеспечивает терапию в течение 12 ч с одной дозой для пациента, обеспечивая удобство для пациента и длительную терапию, например, пациент может получить такое преимущество, как полная ночь сна, полный рабочий день, полный выходной день и т.д. без симптомов.

В вариантах осуществления композиция по изобретению содержит часть или компонент композиции с немедленным высвобождением (IR) или часть или компонент с пролонгированным высвобождением (XR), или их комбинации. Часть с немедленным высвобождением доставляет 100% дозы немедленного высвобождения менее чем за 1 ч, а часть с пролонгированным высвобождением доставляет дозу пролонгированного высвобождения в течение 12 ч.

Типичный профиль растворения, также называемый профилем высвобождения, домперидона показан на фиг. 2. Процент высвобождения лекарственного средства приближается к 100% менее чем или в течение 1 ч из части немедленного высвобождения системы доставки, а из части пролонгированного высвобождения системы доставки около 100% высвобождается в течение 12 ч или менее. Фиг. 3 схематически представляет смоделированную концентрацию домперидона в плазме, где концентрация лекарственного средства в плазме из части с немедленным высвобождением достигает пика примерно в два раза большей концентрации, чем концентрация лекарственного средства из части с длительным высвобождением, которая в то же время достигает плато, примерно половина этого из части немедленного высвобождения.

В одном варианте осуществления активное вещество можно вводить ректально. Ректальное введение активного вещества может составлять 10-20 мг три раза в день. Для ректального введения можно использовать форму суппозитория. В одном варианте осуществления композицию вводят ректально, например, в виде суппозитория.

Композиция может принимать различные формы или системы доставки. Можно использовать следующие лекарственные формы, они являются только иллюстративными, а не ограничивающими. Пероральные лекарственные формы включают таблетку, капсулу, саше, мягкий гель, жидкость, гель, полоску, пленку, порошок, гранулу, гель, форму с пульсирующим высвобождением, ядро с покрытием, форму с отсроченным пролонгированным высвобождением, форму со слоями лекарственного средства, лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, капсулу, содержащую таблетки, гранулированную каплету, многослойную таблетку и т.д., включая их комбинации, например капсулу, содержащую таблетки, гранулированную каплету, многослойную таблетку и т.д. с активным веществом и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Таблетированная лекарственная форма известна специалистам в данной области. Таблетка может быть любой формы или размера, удобной для перорального введения, например круглой, эллиптической и т.д. В одном варианте осуществления таблетка может быть либо для немедленного высвобождения (IR), либо пролонгированного высвобождения (XR), или комбинированной. Таблетка может представлять собой двухслойную таблетку, содержащую IR и XR слои, которые являются смежными (фиг. 4); трехслойную таблетку, содержащую оба IR и XR слоя, разделенных фармацевтически приемлемым буферным слоем (фиг. 5); или XR таблетку, содержащую активное вещество в матричном слое и покрытую IR слоем активного вещества (фиг. 6).

Композиция также может обеспечиваться в других формах доставки, например в форме капсулы, содержащей IR таблетку, пробку и XR таблетку в системе осмотической доставки лекарственного средства, для контролируемой доставки композиции в течение 12 ч (фиг. 7); в форме капсулы, содержащей IR гранулы и XR гранулы, смешанные в соответствующих соотношениях (фиг. 8); в форме капсулы, содержащей IR мини-таблетки, смешанные с XR мини-таблетками (фиг. 9); в форме капсулы, содержащей IR гранулы и XR гранулы, которые покрыты полимерами, обеспечивающими пролонгированное высвобождение (фиг. 10); в форме капсулы, содержащей XR гранулы, которые покрыты IR слоем (фиг. 11) и

т.д. Другие формы доставки активного вещества могут представлять собой прессованную таблетку, содержащую IR гранулы и имеющие покрытие XR гранулы, которые включены в таблетку (фиг. 12); прессованную таблетку, содержащую XR таблетку, включенную в IR таблетку (фиг. 13); или XR таблетку, суспендированную в растворе жидкого лекарственного средства с немедленным высвобождением в капсуле (фиг. 14).

Другой формой доставки является саше. Саше может содержать смесь IR и XR гранул или сферических частиц (фиг. 15) или оно может содержать смесь шипучих IR гранул и XR гранул с покрытием (фиг. 16).

Другие системы немедленного, пролонгированного или замедленного, модифицированного и отсроченного пульсирующего высвобождения описаны в каждой из следующих ссылок: публикации США № 2005/0095295, 2005/0106247 и 2007/0264323 и патенты США № 6126699 и 8211465. В качестве одного примера в публикации США № 2005/0106247 описано лекарственное средство (циклобензаприн гидрохлорид) в частицах с пролонгированным высвобождением, таких как сферические частицы, пеллеты, гранулы и т.д., имеющих покрытие, обеспечивающее пролонгированное высвобождение, включающее водонерастворимый полимер и/или водорастворимый полимер, и некоторые частицы содержатся в желатиновой капсуле. В качестве другого примера, публикация США № 2007/0264323 описывает системы доставки лекарственного средства (ADDERALL®), такого как сферические частицы внутри капсул, таблеток или саше, включающие слои покрытия, компоненты с отсроченным пульсирующим высвобождением, композиции с немедленным высвобождением, композиции с промежуточным высвобождением, композиции с пролонгированным высвобождением и капсулы с контролируемым высвобождением. В патенте США № 6126969 описаны системы доставки лекарственного средства (ацетаминофен), такие как комбинация частиц лекарственного средства с покрытием и без покрытия, для лекарственной формы с немедленным высвобождением/замедленным высвобождением. В патенте США № 8211465 описаны лекарственные формы для начального высвобождения лекарственного средства (НСПВЛС, такого как ибупрофен) и последующего замедленного высвобождения 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 Formulations*, 7 (2013), 1-12.

Активное ядро лекарственной формы может представлять собой инертную частицу или кислотный или щелочной буферный кристалл, который покрывают содержащей лекарственное средство пленкообразующей композицией. В одном варианте осуществления водорастворимая пленкообразующая композиция образует водорастворимую/диспергируемую частицу. Альтернативно, активное вещество может быть получено путем гранулирования и измельчения и/или путем экструзии и сферонизации полимерной композиции, содержащей активное вещество. Количество активного вещества в ядре зависит от необходимой дозы и обычно варьируется от около 5 до 60 мас.%. Полимерное покрытие на активном ядре обычно составляет от около 4 до 20% в расчете на массу покрытой частицы, в зависимости от типа требуемого профиля высвобождения и/или выбранных полимеров и растворителей для покрытия. Специалисты в данной области смогут выбрать подходящее количество активного вещества для покрытия ядра или включения в него для получения желаемой дозы. В одном варианте осуществления неактивное ядро может представлять собой сахарную сферу или буферный кристалл или инкапсулированный буферный кристалл, такой как карбонат кальция, бикарбонат натрия, фумаровая кислота, винная кислота и т.д., который изменяет микроокружение активного вещества, способствуя его высвобождению.

На содержащую лекарственное средство частицу может быть нанесено покрытие, обеспечивающее пролонгированное высвобождение (XR), содержащее водонерастворимый полимер или комбинацию водонерастворимого полимера и водорастворимого полимера для получения XR гранул. В вариантах осуществления водонерастворимый полимер и водорастворимый полимер могут присутствовать в массовом соотношении от 100:0 до 65:35, или от около 95:5 до 70:30, или от около 85:15 до 75:25. Покрытие, обеспечивающее пролонгированное высвобождение, наносят в количестве, необходимом для обеспечения желаемого профиля высвобождения. В вариантах осуществления покрытие, обеспечивающее пролонгированное высвобождение, составляет от около 1 до 15% по массе покрытых гранул или от около 7 до 12% по массе покрытых гранул.

Лекарственная форма с модифицированным высвобождением, включающая смесь двух популяций гранул, может быть получена следующим образом. Ядро, содержащее лекарственное средство, получают путем покрытия инертной частицы, такой как зерно непарель, кислотный буферный кристалл или щелочной буферный кристалл, активным веществом и полимерным связующим, или путем грануляции и измельчения, или путем экструзии/сферонизации с образованием IR гранулы. IR гранулу покрывают пластифицированным водонерастворимым полимером только, таким как этилцеллюлоза, или в комбинации с водорастворимым полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза, для образования XR гранулы. Твердые желатиновые капсулы заполняют XR гранулами только или в комбинации с IR гранулами в желаемом соотношении для получения капсул с модифицированным высвобождением (MR), обеспечивающих желаемый профиль высвобождения.

Сообщалось, что IR гранулы с использованием следующей процедуры растворения высвобождают по меньшей мере около 70%, в частности по меньшей мере около 90% активного вещества в течение

30 мин.

USP Аппарат 2 (лопасти при 50 об/мин) используют со следующей средой для растворения: 900 мл 0,1N HCl (или подходящей среды для растворения) при 37°C, при этом высвобождение активного вещества определяют методом ВЭЖХ.

Водный или фармацевтически приемлемый растворитель можно использовать для получения частиц ядра, содержащих активное вещество. Тип пленкообразующего связующего, который используют для связывания лекарственного средства с инертной сахарной сферой, не является критическим, но обычно используют водорастворимые, спирторастворимые или ацетон/водорастворимые связующие. Связующие, такие как поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPCM), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), полисахариды, такие как декстран, кукурузный крахмал, можно использовать в концентрациях от около 0,5 до около 5 мас.%, при этом другие концентрации также используются. Активное вещество может присутствовать в этой композиции для покрытия в форме раствора или может быть диспергировано при содержании твердого вещества до около 35 мас.% в зависимости от вязкости композиции для покрытия.

Активное вещество, необязательно связующее, такое как PVP, полимер, контролирующий скорость растворения, если используется, и, необязательно, другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, смешивают в планетарном смесителе или грануляторе с высоким сдвиговым усилием, таком как FIELDER®, и гранулируют, добавляя/распыляя гранулирующую жидкость, такую как вода или спирт. Влажную массу можно экструдировать и сферонизировать с получением сферических частиц (гранул), используя экструдер/марумеризатор. В этих вариантах осуществления активная нагрузка может составлять до 90 мас.% в расчете на общую массу экструдированного/сферонизированного ядра.

Иллюстративные, но не ограничивающие примеры водонерастворимых полимеров, используемых в XR покрытии, включают порошок этилцеллюлозы или водную дисперсию (например, AQUACOAT® ECD-30), ацетат целлюлозы, 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 и RS30D, RL или RL30D и т.д. Иллюстративные, но не ограничивающие водорастворимые полимеры включают низкомолекулярную гидроксипропилметилцеллюлозу (HPCM) метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон и/или полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой >3000). Покрытие, обеспечивающее пролонгированное высвобождение, обычно наносят при толщине в пределах от около 1 до 15 мас.% в зависимости от растворимости активного вещества в воде и используемого растворителя или покрытия на основе латексной суспензии.

Композиции покрытий, используемые для образования мембран, обычно пластифицируют. Иллюстративные, но не ограничивающие пластификаторы включают триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат, ацетил три-н-бутилцитрат, диэтилфталат, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, касторовое масло, дибутилсебацат и/или ацетилированные моноглицериды и т.д. Пластификатор может составлять от около 3 до около 30 мас.%, более типично от около 10 до около 25 мас.% в расчете на массу полимера. Тип пластификатора и его содержание зависит от полимера или полимеров и природы системы покрытия (например, водное или на основе растворителя, на основе раствора или дисперсии, и общее содержание твердых веществ).

Поверхность частицы можно подготовить для дальнейшей обработки путем нанесения тонкой пленки гидроксипропилметилцеллюлозы (HPCM) (OPADRY® Clear) перед нанесением мембранного покрытия, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, для разделения различных мембранных слоев. Обычно используют HPCM, но также можно использовать другие праймеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC).

Мембранные покрытия можно наносить на ядро с использованием любых технологий нанесения покрытий, используемых в фармацевтической промышленности. В одном варианте осуществления используют метод нанесения покрытия в псевдооживленном слое.

Можно использовать многодозовые формы, т.е. продукты в виде лекарственных форм, состоящих из множества частиц (пеллеты, сферические частицы, гранулы, мини-таблетки и т.д.), или в других формах, подходящих для перорального введения. В контексте настоящего изобретения эти термины используются взаимозаменяемо для обозначения лекарственных форм, состоящих из множества частиц.

Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, которая включает смесь двух или более популяций гранул, может быть получена следующим образом. Инертную частицу, такую как зерно непарель, кислотный буферный кристалл или щелочной буферный кристалл, покрывают активным веществом и полимерным связующим с образованием активной частицы, т.е. гранулы немедленного высвобождения (IR), которая может быть в единичной дозированной форме для действия как болюсная доза. Активную частицу покрывают раствором или суспензией водонерастворимого полимера или смеси водорастворимых и водонерастворимых полимеров с образованием покрытой активной частицы с пролонгированным высвобождением, т.е. для пролонгированного высвобождения (XR). Твердые желатиновые капсулы заполняют XR гранулами только и, необязательно, в комбинации с IR гранулами в соотно-

шении от 95:5 до 70:30 (ER гранулы:IR гранулы) с получением капсулы с модифицированным высвобождением (MR), демонстрирующей целевой профиль высвобождения активного вещества.

В одном варианте осуществления лекарственная форма имеет часть с немедленным высвобождением активного вещества, диспергированного в масляной или липидной системе, и другую часть, которая сформулирована в виде воскообразной матрицы или частиц активного вещества, покрытых гидрофобными носителями. По меньшей мере 15-50% активного вещества представляет собой часть с немедленным высвобождением и находится в лекарственной форме, подходящей для немедленного высвобождения. Остальная часть таблетки-капсулы, по массе, может включать композицию с замедленным высвобождением активного вещества или часть композиции с замедленным высвобождением активного вещества.

Активный домперидон или дейтерированный домперидон могут быть сформулированы в виде системы доставки на основе липидов. Инкапсуляция или солюбилизация активного вещества в липидных эксципиентах может привести к повышенной солюбилизации и абсорбции, что приводит к повышенной биодоступности.

Липидные эксципиенты коммерчески доступны. Поскольку липиды влияют на абсорбцию, необходимо знать характеристики липидных эксципиентов. Факторы, которые определяют выбор эксципиентов для композиций на основе липидов, включают смешиваемость, растворяющую способность, самодиспергируемость и способность промотировать самодиспергирование композиции, перевариваемость и метаболический путь перевариваемых продуктов, раздражение, токсичность, чистоту, химическую стабильность, совместимость с капсулой, температуру плавления, стоимость и т.д.

Пищевые масла, состоящие из триглицеридов со средней и длинной цепью, наряду с различными растворителями и поверхностно-активными веществами, часто используют для получения композиции на основе липидов. Многие липиды являются амфифильными, т.е. имеют липофильную часть (жирную кислоту) и гидрофильную часть. Температура плавления повышается с увеличением длины цепи жирной кислоты, но температура плавления уменьшается с повышением ненасыщенности жирной кислоты, что также повышает подверженность окислению. Солюбилизирующие агенты, используемые в композициях на основе липидов, представлены в следующей таблице.

Солюбилизирующие эксципиенты, используемые в коммерчески доступных пероральных композициях на основе липидов		
Водонерастворимые эксципиенты	Триглицериды	Поверхностно-активные вещества
Пчелиный воск	Длинноцепочечные триглицериды	Полисорбат 20 (TWEEN® 20)
Олеиновая кислота	Гидрогенизированное соевое масло	Полисорбат 80 (TWEEN® 80)
Жирные кислоты сои	Гидрогенизированное растительное масло	Сорбитанмонолаурат (SPAN® 20)
D- $\alpha$ -Токоферол (витамин E)	Кукурузное масло, Оливковое масло,	D- $\alpha$ -Токоферол ПЭГ 1000 сукцинат (TPGS)
Моно-ди-триглицериды кукурузного масла	Соевое масло, Арахисовое масло	Глицерилмоноолеат

Среднецепочечные (C8/C10) моно и диглицериды	Кунжутное масло	Полиоксил 35 касторовое масло (CREMOPHOR® EL)
Сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот	Среднецепочечные триглицериды	Полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR® RH40)
	Триглицериды каприловой/каприновой кислоты, выделенные из кокосового масла или пальмового масла	Полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR® RH60)
		ПЭГ 300 глицериды олеиновой кислоты (LABRAFIL® M-1944CS)
		ПЭГ 300 глицериды линолевой кислоты (LABRAFIL® M-2125CS)
		ПЭГ 400 глицериды каприловой/каприновой кислоты (LABRASOL®)
		ПЭГ 1500 глицериды лауриновой кислоты (GELUCIRE® 44/14)

Триглицериды растительных масел являются наиболее часто используемыми липидными эксципиентами. Они полностью перевариваются и абсорбируются, устраняя проблемы безопасности. Триглицериды представляют собой длинноцепочечные триглицериды (LCT), среднецепочечные триглицериды (MCT) и короткоцепочечные триглицериды (SCT). Их растворяющая способность для активного вещества преимущественно является результатом эффективной концентрации сложнэфирных групп. MCT имеют большую растворяющую способность, чем LCT, и менее склонны к окислению. Масла из разных растительных источников имеют разные пропорции каждой жирной кислоты. Состав жирных кислот в различных липидных эксципиентах показан ниже.

Состав жирных кислот, обнаруженный в липидных эксципиентах

Длина цепи жирной кислоты (количество атомов углерода)	Общепринятое название	Температура плавления(°C)
8	каприловая кислота	16,5
10	каприновая 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	$\gamma$ -линолевая кислота	-11,0
18	рицинолеиновая кислота	6,0
20	арахидиновая кислота	76,1
22	бегеновая кислота	80,0

D- $\alpha$ -токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (витамин E TPGS) получают из растительных токоферолов. Он растворим в воде и действует как усилитель абсорбции для плохо растворимых в воде лекарственных средств. Чистые триглицериды представлены в рафинированных растительных маслах.

Смешанные глицериды получают путем частичного гидролиза растительных масел. Исходные вещества для получения триглицеридов и степень гидролиза определяют химический состав получаемых смешанных глицеридов. Смешанные глицериды со средней длиной цепи не подвержены окислению, обладают большей растворяющей способностью и способствуют эмульгированию. Эти полярные масляные эксципиенты также улучшают способность к растворению и диспергируемость композиции. Примеры полярных масел включают сорбитантриолеат (SPAN® 85) и олеиновую кислоту.

Сорастворители, например этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (ПЭГ)-400 и т.д., повышают способность растворителя формулировать активные вещества и способствуют диспергированию систем, которые содержат высокую долю водорастворимых поверхностно-активных веществ. Практические ограничения, связанные с сорастворителями, включают осаждение солюбилизованного активного вещества из растворителя из-за потери растворяющей способности после разбавления, несмешиваемость некоторых сорастворителей с маслами и несовместимость низкомолекулярных растворителей с оболочками капсул.

Нерастворимые в воде поверхностно-активные вещества являются липидными эксципиентами с промежуточным значением гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ 8-12), которые адсорбируются на границах раздела масло-вода. В зависимости от степени этоксилирования они имеют конечную растворимость в воде. Они могут образовывать эмульсии при приложении сдвигового усилия, и их можно назвать "диспергируемыми" в воде. Они могут образовывать мицеллы, но не могут самоэмульгироваться из-за их недостаточно гидрофильной природы. Олеатные сложные эфиры, такие как полиоксиэтилен(20)сорбитантриолеат (TWEEN®-85) и полиоксиэтилен(20)глицеринтриолеат (TAGOT®-TO), представляют собой водонерастворимые поверхностно-активные вещества с ГЛБ 11-11,5. Однако смесь TWEEN®-80 и SPAN®-80 со средним ГЛБ 11 по функции не является схожей с TWEEN®-85. Смесь TWEEN®-80 и SPAN®-80 содержит как водорастворимые, так и водонерастворимые молекулы, но TWEEN®-85 содержит преимущественно водонерастворимые молекулы.

Водорастворимые поверхностно-активные вещества являются наиболее широко используемыми поверхностно-активными веществами для формулирования самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных средств. Вещества с ГДБ $\geq$ 12 могут образовывать мицеллярные растворы при низких концентрациях при растворении в чистой воде выше их критической мицеллярной концентрации (СМС). Водорастворимые поверхностно-активные вещества синтезируют с использованием ПЭГ с гидролизованнми растительными маслами, или, альтернативно, можно получить спирты для взаимодействия с этиленоксидом с образованием этоксилата алкилового эфира, традиционно используемого поверхностно-активного вещества (например, этоксилата цетостеарилового спирта "CETOMACROGOL™"). В результате реакции сложных эфиров сорбитана с этиленоксидом образуются полисорбаты, преимущественно этоксилаты простых эфиров. CREMOPHOR® RH40 и RH60 (этоксилированное гидрирогенизированное касторовое масло) являются примерами этого типа, полученными гидрогенизацией веществ, выделенных из растительных масел. CREMOPHOR® EL (этоксилированное касторовое масло), который не является гидрогенизированным, также широко используется. CREMOPHOR® усиливает абсорбцию путем ингибирования эффлюксных насосов; хотя механизм ингибирования не определен, это может быть 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 использовать добавки для защиты композиции от окисления. Примеры включают растворимые в липидах антиоксиданты, такие как  $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротин, пропилгаллат, бутилированный гидрокситолуол (BHT), бутилированный гидроксанизол (BHA) и т.д.

В процессе формулирования определяют характер липидов, поскольку липидные эксципиенты имеют различный химический состав, что приводит к широким диапазонам плавления. Термические свойства липидов, например температуру кристаллизации, температуру плавления, температуру стеклования и определение содержания твердого жира в эксципиенте в зависимости от температуры, оценивают с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Структуру липидов в процессе нагревания или охлаждения оценивают при помощи высокотемпературной микроскопии. Кристалличность липидного эксципиента подтверждают рентгеноструктурным анализом (XRD).

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и газовая хроматография (ГХ) могут определить точный состав простых и сложных эфиров и дистрибуцию жирных кислот. Другие химические показатели включают молекулярную массу жирных кислот, определяемую по значению их омыления, насыщенность углеводородных цепей, определяемую с использованием анализа на основе йода, окислительные изменения, определяемые путем измерения пероксидов, свободные жирные кислоты, определяемые по содержанию кислоты, и свободные гидроксильные группы, определяемые путем измерения содержания гидроксильных групп.

Испытание на растворимость в соответствии с требованиями FDA не коррелирует с поведением композиций на основе липидов *in vivo*. Липиды в желудочно-кишечном тракте подвергаются процессам переваривания в присутствии липаз (желудка и поджелудочной железы), которые также влияют на эмульгирование и дисперсионные свойства липидных эксципиентов, приводя к изменению способности солюбилизации *in vivo*. Следовательно, переваримость липидных наполнителей должна учитываться при выборе композиций на основе липидов. Испытание на растворение в биорелевантных средах может оценить такие эффекты и предсказать поведение *in vivo*. Эффективность самоэмульгирующихся композиций можно определить путем испытания дисперсий (эмульгирующая способность и размер частиц). Для измерения размера частиц можно использовать фотонную корреляционную спектроскопию (PCS) или ди-

фракцию лазерного излучения, а эмульгирующую способность можно предсказать путем визуального наблюдения.

Экципиенты на основе липидов улучшают пероральную абсорбцию лекарственных средств, воздействуя на различные физиологические процессы, например, стимулируя выделение желчи и секрецию панкреатического сока, пролонгируя опорожнение желудка, повышая подвижность мембран, открывая плотные соединения клеток, способствуя лимфатическому транспорту лекарственных средств, таким образом избегая предсистемного метаболизма, и ингибируя эффлюксные транспортеры. Для оценки этих эффектов доступны различные модели *in vitro*, включая кишечные микросомы, клетки Caco-2, метод "вывернутого мешочка" для исследований кишечной абсорбции с использованием камерного и *in situ* перфузионного анализов.

Можно использовать липосомы; эти сферические двухслойные структуры по своему расположению напоминают клеточную мембрану и представляют собой в основном амфифильные фосфолипиды (гидрофильная головная часть и гидрофобная хвостовая часть, включающая жирные кислоты). При гидратации эти фосфолипиды образуют сферические двухслойные структуры, ориентированные таким образом, что их гидрофобные хвосты ориентированы в направлении внутренней части структуры, а гидрофильные головки ориентированы на наружную сторону структуры. Гидрофильные вещества могут быть внедрены во внутренние водные пространства глобул, в то время как гидрофобное активное вещество может быть внедрено во внутренние жирнокислотные слои.

Можно использовать твердые липидные наночастицы (SLN). SLN могут улучшать биодоступность наряду с контролируемой и сайт-специфической доставкой лекарственного вещества, поэтому являются потенциальными носителями для кишечной лимфатической доставки пероральных препаратов. SLN, как правило, представляют собой сферические частицы размером от 10 до 1000 нм с твердой матрицей липидного ядра (стабилизированной поверхностно-активными веществами), которая может солюбилизовать липофильные молекулы. Преимущественно используемые липиды включают моноглицериды, такие как глицеринмоностеарат, диглицериды, такие как глицеринбегенат, триглицериды, такие как тристеарин, жирные кислоты, такие как стеариновая кислота, стероиды, такие как холестерин, и воски, такие как цетилпальмитат. Пероральная биодоступность одного лекарственного средства была улучшена путем формулирования полимера N-карбоксиметилхитозана, который покрывал нагруженную лекарственным средством SLN, с использованием моноглицеридного липида и поверхностно-активных веществ соевого лецитина и полоксамера 188 (Venishetty et al.).

При распылительном отверждении, также называемом распылительным охлаждением, расплавленный липид распыляют в охлаждающую камеру, и при контакте с воздухом он застывает в виде сферических твердых частиц. Твердые частицы собирают со дна камеры и заполняют ими твердые желатиновые капсулы или прессуют в таблетки. Ультразвуковые распылители генерируют твердые частицы в процессе распылительного охлаждения. Параметрами, которые следует учитывать, являются температура плавления эксципиента, вязкость композиции и температура охлаждающего воздуха внутри камеры, чтобы обеспечить мгновенное затвердевание капель. Сообщалось, что гранулы лекарственных средств получают путем гранулирования в расплаве с использованием ПЭГ 4000 или полоксамера 188 в качестве связующего и моногидрата лактозы в качестве наполнителя. Были сообщения о микрочастицах с узким распределением по размерам, когда в качестве эксципиента использовали стеарилополиоксилглицериды (GELUCIRE® 50/13), и они значительно повышали растворимость плохо растворимых в воде лекарственных средств (Cavallari et al.).

Гранулирование в расплаве, также называемое пеллетизацией, превращает порошкообразную смесь активного вещества в гранулы или пеллеты. Плавкое связующее (в расплавленном состоянии) распыляют на порошкообразную смесь при перемешивании с высоким сдвиговым усилием (метод "нагнетания"), или плавкое связующее смешивается с порошковой смесью и плавится из-за трения частиц (твердых/полутвердых) в процессе перемешивания с высоким сдвиговым усилием. Расплавленное связующее образует жидкие мостики между частицами порошка и образует небольшие гранулы, которые превращаются в сферонизированные частицы в контролируемых условиях. В зависимости от крупности частиц порошка можно использовать 15-25% связующего на липидной основе. Параметры, которые следует учитывать в ходе этого процесса, включают размер частиц связующего, время смешивания, скорость смесителя и вязкость связующего при плавлении. Скорость растворения лекарственного средства была улучшена путем формулирования агломератов расплава, содержащих твердые дисперсии лекарственного средства (Seo et al.). Моногидрат лактозы агломерировали в расплаве с использованием плавкого связующего, например ПЭГ 3000 GELUCIRE® 50/13, в смесителе с высоким сдвигом.

Полиоксилглицериды, неполные глицериды или полисорбаты и лецитины являются примерами липидных эксципиентов, используемых в методе грануляции в расплаве для образования самомикрoэмульгирующих систем.

В вариантах осуществления матричные таблетки с пролонгированным высвобождением можно получить с использованием гидрофобных носителей или плавких связующих, таких как стеариновая кислота, карнаубский воск и пчелиный воск, методами гранулирования в расплаве, делая носители гидрофоб-

ными для длительной доставки.

В одном варианте осуществления используется форма пульсирующего высвобождения. Форма пульсирующего высвобождения включает активное ядро, имеющее одно или несколько покрытий, называемое композицией "ядра с покрытием". Ядро с покрытием также можно использовать в комбинации с количеством активного вещества, подходящим для немедленного высвобождения.

В одном варианте осуществления количество активного вещества, сформулированное для немедленного высвобождения, в комбинации по меньшей мере со вторым количеством активного вещества, сформулированным так, чтобы второе количество начинало высвобождаться после некоторой задержки, и чтобы высвобождение второй части было или могло быть продолжительным в течение определенного периода времени, называется лекарственной формой с "отсроченным пролонгированным высвобождением". Каждая из этих лекарственных форм с пульсирующим высвобождением описана далее со всеми массовыми процентами, если не указано иное.

Композиция "ядра с покрытием" представляет собой активное ядро дозированной формы, которое включает инертную частицу, такую как коммерчески доступная сахарная сфера непарель. Количество активного вещества в ядре варьируется в зависимости от желаемой дозы для доставки. В одном варианте осуществления ядро содержит от около 5 до около 90% активного вещества. В другом варианте осуществления ядро содержит от около 5 до около 60% активного вещества. Количество активного вещества указано в расчете на общую массу ядра. Специалисты в данной области смогут выбрать подходящее количество активного вещества для покрытия или включения в ядро для получения желаемой лекарственной формы. Как правило, ядро с покрытием может включать около от 80, 160 и до около 480 мг активного вещества. Для покрытия частиц ядра можно использовать водную или фармацевтически приемлемую растворяющую среду. Можно использовать любой тип фармацевтически приемлемого инертного связующего для связывания активного вещества с инертной частицей. Можно использовать водорастворимые связующие. Можно использовать растворимые в спирте связующие. Можно использовать связующие, такие как поливинилпирролидон (PVP), карбоксиалкилцеллюлозы, полиэтиленоксид, полисахариды, такие как декстран, кукурузный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC (прежнее название) или гипромеллоза (текущее название)), гидроксипропилцеллюлоза и т.д., путем диспергирования их в воде в концентрации от около 0,5 до 5 мас.%. Активное вещество может находиться в этой композиции покрытия в форме раствора или в форме суспензии. Концентрация активного вещества может варьироваться от около 0,1 до около 20 мас.% в зависимости от вязкости композиции покрытия.

В одном варианте осуществления активное ядро получают путем гранулирования или экструзии и сферонизации. Активное вещество, связующее, такое как PVP, необязательный контролирующий скорость растворения полимер, такой как HPMC с высокой вязкостью (гипромеллоза), и, необязательно, другие фармацевтически приемлемые наполнители смешивают в грануляторе с высоким сдвигом (например, гранулятор FIELDER®) или грануляторе с псевдооживленным слоем (например, гранулятор GLATT® GPCG), гранулируют с образованием агломератов путем добавления/распыления гранулирующей жидкости, такой как вода или спирт, и сушат.

Влажную массу экструдированную и сферонизируют с получением сфероидальных частиц (сферических частиц) с использованием экструдера. В этих вариантах осуществления загрузка лекарственного средства может составлять 90 мас.% в расчете на общую массу экструдированного или гранулированного ядра.

В одном варианте осуществления один слой мембранного покрытия на частице, содержащей активное вещество, включает пластифицированный энтеросолюбильный полимер, а другой слой включает смесь водонерастворимого полимера и пластифицированного вододиспергируемого/энтеросолюбильного полимера. Водонерастворимый полимер и вододиспергируемый полимер присутствуют в массовом соотношении от около 10:1 до 1:1 или от около 4:1 до 1:1. Общая масса покрытий составляет от около 15 до 80 мас.% или от около 20 до около 60 мас.% в расчете на общую массу состоящей из множества частиц лекарственной формы.

Промежуточная кислотосодержащая мембрана является необязательной. Если она включена, промежуточная кислотосодержащая мембрана может включать органическую кислоту, например фумаровую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту и т.д.; и связующее, например PVP. Обычно используют водорастворимые полимеры или растворимые в спирте полимеры. Масса такой кислотосодержащей мембраны составляет от около 5 до около 20% в расчете на общую массу покрытых сферических частиц. Кислота в кислотосодержащей мембране задерживает растворение энтеросолюбильного полимера во внутреннем слое, тем самым увеличивая время задержки, а также уменьшая скорость высвобождения активного вещества из сферической частицы с покрытием. Композицию внешнего слоя полимерной мембраны и индивидуальную массу внутреннего, промежуточного и наружного мембранных слоев дополнительно оптимизируют для достижения профилей пульсирующего высвобождения для активного вещества на основе предсказанных корреляций *in vitro/in vivo*. Таким образом, дозированная лекарственная форма с пульсирующим высвобождением оптимизирована для высвобождения определенного количества активного вещества через определенный период времени и/или в определенной точке пищеварительного тракта индивидуума, которому вводят

препарат.

Примеры энтеросолюбильных полимеров включают, но не ограничиваются этим, следующие соединения или композиции, по отдельности или в комбинации: сложные эфиры целлюлозы и ее производных (ацетат-фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы), поливинилацетатфталат, pH-чувствительные сополимеры метакриловой кислоты-метакрилата и шеллак. Эти полимеры можно использовать в виде сухого порошка или водной дисперсии. Доступны сополимеры метакриловой кислоты EUDRAGIT® L100, S100, L30D (Rohm Pharma), ацетат-фталат целлюлозы CELLACEFATE® (Eastman Chemical Co.), водная дисперсия ацетата-фталата целлюлозы AQUATERIC® (FMC Corp.) и водная дисперсия ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы ACOAT® (Shin Etsu K.K.).

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

Мембранные покрытия могут быть нанесены на ядро с использованием любого метода нанесения фармацевтических покрытий, известного в данной области. Например, можно использовать нанесения покрытия в псевдооживленном слое.

Лекарственную форму с пульсирующим высвобождением можно получить путем (i) покрытия инертной частицы, например зерна непарель (сахарная сфера), активным веществом и полимерным связующим или путем получения частицы, содержащей активное вещество, гранулированием и/или экструзией/сферонизацией с образованием активной частицы; (ii) покрытия активной частицы пластифицированным энтеросолюбильным покрытием с образованием активной частицы с пластифицированным энтеросолюбильным покрытием и (iii) покрытия активной частицы с пластифицированным энтеросолюбильным покрытием смесью водонерастворимого полимера и энтеросолюбильного полимера. Характеристики высвобождения можно модулировать путем взаимозаменяемости частей (ii) и (iii). Органическую кислоту, как описано выше, можно добавить к мембране между частями (ii) и (iii) для дополнительной модуляции времени задержки и профиля высвобождения активного вещества из частицы.

В одном варианте осуществления в композиции можно использовать одну форму частиц для обеспечения контролируемого по времени пульсирующего высвобождения активного вещества через несколько часов после перорального введения или для нацеливания на конкретные участки абсорбции. В одном варианте осуществления лекарственные формы, включающие содержащие активное вещество частицы с несколькими слоями покрытия, объединяют в одну комбинированную лекарственную форму с определенным количеством активного вещества для немедленного высвобождения, например в желатиновой, твердой желатиновой или мягкой желатиновой, капсуле. Этот вариант осуществления обеспечивает комбинированную лекарственную форму, имеющую как часть с немедленным высвобождением, так и часть с контролируемым по времени пульсирующим высвобождением активного вещества.

Необязательная часть немедленного высвобождения и часть, представляющая собой активный компонент ядра с покрытием, каждая может включать около 10, 20 мг и т.д. активного вещества, а лекарственная форма, включающая ядро с покрытием по настоящему изобретению, может содержать около от 10 до 80 мг активного вещества.

В одном варианте осуществления используют форму с отсроченным пролонгированным высвобождением.

В одном варианте осуществления лекарственная форма может обеспечивать по меньшей мере бимодальный профиль активного вещества в крови, например профиль, показанный на фиг. 2. В этом варианте осуществления лекарственная форма содержит по меньшей мере первое количество активного вещества для немедленного высвобождения и второе количество активного вещества для отсроченного пролонгированного высвобождения. Например, первая порция активного вещества немедленно высвобождается в течение первого часа после введения из лекарственной формы по изобретению. Существует период времени, в течение которого по существу никакое количество активного вещества не высвобождается и/или не может проникать в кровоток и/или быть биодоступным из второй порции введенного активного вещества. Затем по истечении еще некоторого периода времени, например нескольких часов, высвобождается дополнительное количество активного вещества, и высвобождение этой второй порции происходит в течение продолжительного периода времени, например до 12 ч после первоначального введения или даже дольше. Это высвобождение второй порции обычно происходит после времени задержки, в течение которого активное вещество вообще не высвобождается, поэтому такие лекарственные формы, которые могут обеспечивать задержку до начала высвобождения количества активного вещества, 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 вещества в крови увеличивался, при этом, чтобы concentra-

ция в крови соответствовала количеству активного вещества, которое является биодоступным после немедленного высвобождения в течение первого часа после введения. Через некоторое время уровень активного вещества в крови снижается до уровня ниже желаемого или терапевтического уровня. Вторая порция активного вещества может поступать в кровоток после того, как высвободилась порция немедленного освобождения активного вещества. В вариантах осуществления, после того как уровни активного вещества в крови начинают уменьшаться, композиция желательным образом увеличивает и/или поддерживает уровни в крови на уровне или выше приблизительно желаемой концентрации без необходимости введения второй дозы активного вещества.

Следующий пример иллюстрирует один вариант осуществления. Первая порция немедленного высвобождения активного вещества имеет начальный фармакокинетический профиль. Наполнители, эксципиенты и т.д. могут обеспечивать конечный массовый процент.

Композиции для отсроченного замедленного или пролонгированного высвобождения являются следующими. Каждая композиция с замедленным высвобождением включает определенное количество активного вещества и сформулирована таким образом, чтобы активное вещество высвобождалось в течение периода от 4 до 12 ч, типично от 6 до 12 ч.

Полиспирты, такие как маннит, коагулянты, такие как POLYOX®, коагулянты и смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота, добавляются для грануляции, которая может обеспечить композицию с отсроченным и пролонгированным высвобождением активного вещества. Каплеты, таблетки или другие лекарственные формы композиции с отсроченным высвобождением получают с использованием процедур, известных в данной области, включая процедуры инкапсуляции. Такие лекарственные формы, не больше, не меньше, типично демонстрируют профили "длительного высвобождения" в крови, т.е. лекарственные формы обычно сразу высвобождают активное вещество после их приема и продолжают высвобождать активное вещество в течение продолжительного времени. Эти композиции также могут быть сформулированы в лекарственную форму и могут демонстрировать профили пролонгированного высвобождения, высвобождая активное вещество в течение периода от нескольких часов до 12 ч после приема препарата.

В одном варианте осуществления лекарственные формы, образованные из таких композиций, могут быть необязательно покрыты основанием для уплотнения таблеток для последующей обработки. Уплотнители включают, например, НРМС, (поли)этиленгликоль (ПЭГ) и т.д.

В одном варианте осуществления лекарственная форма перевязана одной или несколькими полосками из одного или нескольких полимерных материалов, как описано ниже, и показана на фиг. 17. Используют одну или несколько обвязывающих по окружности или других типов полос из полимерного материала, например, относительно нерастворимого полимерного материала, которые только минимально или вообще не эродируют или не разрушаются в течение периода высвобождения активного вещества.

Типичные нерастворимые полимеры включают водонерастворимые полимеры, описанные выше. Количество полос, положение или расстояние между полосами, а также толщина полос могут контролировать скорость высвобождения активного вещества. Например, между полосками может быть расстояние 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 или 3,0 мм, если используется несколько полосок. Например, каждая полоска может иметь ширину 0,5, 1,0, 1,5 или 2,0 мм и иметь толщину от около 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 осуществления каплетта имеет две круговые полимерные полоски, каждая полоска 20 и 30 имеет ширину около 1 мм, с расстоянием 40 между полосками около 2 мм. Перевязанная лекарственная форма замедляет высвобождение активного вещества и продлевает период времени, в течение которого активное вещество может высвободиться и/или поступать в кровоток, т.е. быть биодоступным. В вариантах осуществления полоска(полоски) задерживает начало высвобождения активного вещества таким образом, чтобы обеспечить время задержки, также называемое задержкой начала или отсроченным высвобождением, в течение которого никакое количество активного вещества 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 включать другие эксципиенты или наполнители, например тальк, лактозу, дикальцийфосфат, смазывающие вещества, такие как стеарат магния и т.д.

На перевязанную лекарственную форму можно нанести покрытие, такое как энтеросолюбильное покрытие, на уровне от около 2 до 10 мкг/см<sup>2</sup>, типично около 7 мкг/см<sup>2</sup>. Энтеросолюбильное покрытие задерживает начало действия активного вещества таким образом, чтобы было время, в течение которого никакое количество активного вещества не высвобождается после введения лекарственной формы. Как правило, после нанесения энтеросолюбильного покрытия задержка начала высвобождения активного вещества из имеющей покрытие перевязанной лекарственной формы (например, перевязанной каплетты с энтеросолюбильным покрытием) может составлять от 0,5 до 4 ч, обычно от 1 до 2 ч.

В одном варианте осуществления описанную выше немедленно высвобождаемую дозу активного вещества комбинируют с имеющей энтеросолюбильное покрытие перевязанной каплеттой, используя способы, известные в данной области, для получения единой комбинированной лекарственной формы,

например в одной желатиновой капсуле. Композиция может быть адаптирована для обеспечения определенного желаемого профиля в крови.

В вариантах осуществления композиции включают по меньшей мере композицию с немедленным высвобождением и композицию с замедленным высвобождением, которые впоследствии будут описаны ниже. Композиции с замедленным высвобождением обычно не демонстрируют отсроченное начало действия активного вещества. Композиция с замедленным высвобождением обычно не демонстрирует значительный период времени, в течение которого никакое количество лекарственного средства не становится биодоступным из лекарственной формы после введения.

В одном варианте осуществления таблетка-капсула представляет собой капсулу, содержащую первую порцию активного вещества в форме таблетки, которая сформулирована для немедленного высвобождения сразу после приема или введения, и по меньшей мере вторую порцию активного вещества, которая находится в форме таблетки, которая сформулирована для замедленного высвобождения, т.е. вторая порция продолжает высвобождать определенное количество активного вещества вплоть до 6-12 ч после приема. По меньшей мере 15-50% активного вещества представляет собой композицию с немедленным высвобождением, которая находится в форме таблетки и является подходящей для немедленного высвобождения. Остальная часть таблетки-капсулы, по массе, может включать композицию с замедленным высвобождением активного вещества или часть композиции с замедленным высвобождением активного вещества. Таблетка, содержащая композицию с немедленным высвобождением активного вещества, и таблетка, содержащая композицию с замедленным высвобождением активного вещества, могут быть объединены в одной лекарственной форме, например желатиновой капсуле, с использованием способов, известных в данной области.

В одном варианте осуществления каплетта с гранулированными частицами представляет собой капсулу или каплетту, содержащую первую часть гранулированных частиц активного вещества, которая сформулирована для немедленного высвобождения, и по меньшей мере вторую часть активного вещества, которая находится в форме таблетки, которая сформулирована для замедленного высвобождения. По меньшей мере 15-50% активного вещества представляет собой композицию с немедленным высвобождением и может быть в гранулах по сравнению с таблеткой. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 80% содержащей гранулы капсулы включает композицию активного вещества для немедленного высвобождения в гранулированной форме, обычно содержащуюся в отдельной каплетте. Остальная часть содержащей гранулированные частицы каплетты, по массе, может включать композицию с замедленным высвобождением активного вещества, или содержащая гранулированные частицы каплетта может включать часть композиции с замедленным высвобождением активного вещества. Каплетту, содержащую композицию с немедленным высвобождением активного вещества, и каплетту, содержащую композицию с замедленным высвобождением активного вещества, можно объединить в одной лекарственной форме, например желатиновой капсуле, с использованием способов, известных в данной области.

В одном варианте осуществления многослойная таблетка содержит таблетку, имеющую два или более слоев с активным веществом, которое сформулировано для немедленного высвобождения, и слой активного вещества, сформулированный для замедленного высвобождения. Многослойная таблетка содержит определенное количество активного вещества для немедленного высвобождения сразу после приема и по меньшей мере вторую порцию активного вещества, которая может немедленно обеспечить определенное количество активного вещества в течение до 6-12 ч после приема многослойной таблетки. По меньшей мере 15-50% активного вещества представляет собой композицию с немедленным высвобождением. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 80% многослойной таблетки включает композицию активного вещества для немедленного высвобождения. Остальная часть многослойной таблетки, по массе, может включать композицию с замедленным высвобождением активного вещества или может включать часть композиции с замедленным высвобождением активного вещества. Эти композиции можно объединить общепринятым способом, например в таблеточном прессе, чтобы после обработки конечная таблетированная лекарственная форма имела два или более слоев, где по меньшей мере первый слой содержит композицию с немедленным высвобождением активного вещества, а второй слой содержит композицию с замедленным высвобождением активного вещества.

В одном варианте осуществления активное вещество составляет по меньшей мере 20-30%, 30-60% или 70 мас.% композиции с замедленным высвобождением, при этом остальную массу композиции составляют эксципиенты, например наполнители, смазывающие вещества, полимеры и т.д. Полимер может присутствовать в одном варианте осуществления в количестве 5-20 мас.% в расчете на массу композиции с замедленным высвобождением, и в одном варианте осуществления 7-10 мас.% в расчете на массу композиции с замедленным высвобождением, и в одном варианте осуществления 10-16,5 мас.% в расчете на массу композиции с замедленным высвобождением. В одном варианте осуществления полимер представляет собой целлюлозный полимер, например Methocel K4M, и присутствует при около 10 мас.%. Композицию с замедленным высвобождением можно получить методом прямого прессования или мокрого гранулирования.

Композицию можно прессовать в таблетки или можно включить непосредственно в пищу. Такие

композиции должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процент в композициях и препаратах может варьироваться, например, от около 2 до около 60 мас.% в расчете на массу композиции или препарата.

Экципиенты включают, но не ограничиваются этим, один или несколько фармацевтически приемлемых инертных разбавителей; усвояемый съедобный носитель; разрыхлитель для облегчения распада, например, модифицированные производные целлюлозы, модифицированные производные крахмала и т.д., при этом следует отметить, что специалистам в данной области должно быть понятно, что другие ингредиенты, включая связующие и смазывающие вещества, также могут влиять на профиль растворения лекарственной формы; желатиновую капсулу с твердой или мягкой оболочкой; дикальций фосфат; связующее, такое как камедь трагаканта, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.д.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин; отдушку, такую как мята перечная, масло грушанки, вишневая отдушка; одно или несколько поверхностно-активных веществ, таких как ионные, неионные поверхностно-активные вещества и/или соли желчных кислот, при этом анионные поверхностно-активные вещества включают алкилсульфат натрия (лаурилсульфат натрия) и сульфосукцинатные производные, такие как докюзат натрия, неионные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (полисорбаты), такие как TWEEN® 20, TWEEN® 80, TWEEN® 40, SPAN® 20, сложные эфиры полиэтиленгликолей и жирных кислот, такие как GELUCIRE® 44/14, GELUCIRE® 50/13, насыщенные полигликолизированные (включая моно-, ди- или три-)глицериды, среднепечечные моноглицериды (6-10 атомов углерода), такие как глицерилмонокаприлат (IMWITOR® 308), глицерилмонокапроат (CAPMUL® MCM C-8), глицерилкаприлат/капрат (CAPMUL® MCM), полиоксиэтиленглицерилкаприлат и полиоксиэтиленглицерилкапроат (LABRASOL®), сложные эфиры среднепечечных жирных кислот, такие как глицерилтрикапрат и глицерилтрикаприлат (MIGLYOL® 612), блок-полимеры этиленоксида и пропиленоксида, блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксилпропилена, такие как Полоксамер 188 (PLURONIC® F-68), Полоксамер 237 (PLURONIC® F-87), Полоксамер 338 (PLURONIC® F-108), Полоксамер 407 (PLURONIC® F-127), Полоксамер 124 (PLURONIC® L-44), полиоксилстеарат-полиэтоксилированная (40) стеариновая кислота (MYRJ® 52), этоксилированное касторовое масло-полиэтоксилированное (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 цетостеариловый эфир (ATLAS® G-3713), полиоксил 10 олеиловый эфир (BRIJ® 96, BRIJ® 97, Oleth 10), эфир полиэтиленгликоля (TRITON™ X-100, TRITON™ X-114, TRITON™ X-405, TRITON™ N-101) и лецитины, такие как фосфолипиды (димиристоил DL-альфа-фосфатидилхолин), поверхностно-активные вещества, представляющие собой соли желчных кислот, включая дезоксихолевую кислоту, дезоксихолат натрия, холевую кислоту, таурохолат натрия; и т.д. Лекарственная форма в виде капсулы также может содержать жидкий носитель. Другие вещества могут присутствовать в качестве покрытий лекарственной формы или для модификации ее физической формы иным способом, например, таблетки, пилюли или капсулы могут иметь покрытие из шеллака и/или сахара. Сироп или эликсир могут содержать активное вещество, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и отдушку.

В вариантах осуществления в композицию могут быть включены другие активные вещества.

В одном варианте осуществления лекарственные формы представляют собой заполненные жидкостью мягкие гелевые капсулы, содержащие эксципиенты, которые содержат липиды, поверхностно-активные вещества и растворители. Капсулы могут содержать композиции для немедленного высвобождения, отсроченного высвобождения, длительного высвобождения или контролируемого высвобождения.

Композиция может содержать эксципиенты, такие как одна или несколько жирных кислот. Способ включает растворение, расплавление или суспендирование плохо растворимого в воде активного вещества в одной или нескольких жирных кислотах, конъюгированных жирных кислотах, (полу-) твердых поверхностно-активных веществах, имеющих высокое значение ГЛБ, и/или гидрофильных полимерах. Подходящие жирные кислоты включают C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub> жирные кислоты, предпочтительно C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> жирные кислоты. Подходящие конъюгированные жирные кислоты включают C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub> жирные кислоты, предпочтительно C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> жирные кислоты, конъюгированные с глицерином (например, моноглицериды), моносахаридами и/или полиэтиленгликолем (ПЭГ). Подходящие гидрофильные полимеры включают полоксамеры и полоксамины.

Подходящие жирные кислоты включают C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub> жирные кислоты, более предпочтительно C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> жирные кислоты. Примеры жирных кислот включают, но не ограничиваются этим, додекановую (лауриновую) кислоту, тетрадекановую (миристиновую) кислоту, гексадекановую (пальмитиновую) кислоту, гептадекановую (маргариновую) кислоту, октадекановую (стеариновую) кислоту, эйкозановую (арахидиновую) кислоту, докозановую (бегеновую) кислоту, тетракозановую (лигноцериновую) кислоту, гексакозановую (церотиновую) кислоту, гептакозановую (карбоцериновую) кислоту, октакозановую (мон-

тановую) кислоту, триаконтановую (мелиссиновую) кислоту, дотриаконтановую (лацериновую) кислоту, тритриаконтановую (церомелиссиновую) кислоту, тетратриаконтановую (геддовую) кислоту и пентатриаконтановую (церопластовую) кислоту. Жирные кислоты могут быть насыщенными жирными кислотами, моновенасыщенными жирными кислотами, полиненасыщенными жирными кислотами или могут представлять собой комбинации вышеперечисленных.

Масла, например растительные масла, такие как соевое масло, можно использовать отдельно или в комбинации с веществами покрытий, перечисленными выше. Соевое масло содержит 14,4% насыщенных жирных кислот, 23,3% моновенасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая кислота, и 57,9% полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая кислота и альфа линолевая кислота.

В одном варианте осуществления жирная кислота ковалентно связана с глицерином, моносахаридом, таким как сорбит или сорбитан, полиалкиленоксидом, таким как полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, или их комбинациями. Эти вещества называются конъюгированными жирными кислотами. Подходящие конъюгированные жирные кислоты включают, но не ограничиваются этим, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, такие как вещества, коммерчески доступные под торговым названием GELUCIRE®, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, такие как сорбитанмоностеарат, сложные эфиры глицерина и жирных кислот из перечисленных выше жирных кислот, такие как глицеринбенгнат и глицерилмоностеарат, и их комбинации.

Диапазон концентраций жирной кислоты составляет от около 1 до около 20% в расчете на массу композиции, предпочтительно от около 5 до около 15% в расчете на массу композиции (микрочастицы и носитель).

Водонерастворимое активное вещество может быть покрыто одним или несколькими поверхностно-активными веществами, отдельно или в комбинации, и одной или несколькими жирными кислотами или конъюгированными жирными кислотами и/или одним или несколькими гидрофильными полимерами. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество имеет значение ГЛБ больше чем около 10, больше чем около 12, больше чем около 14 или больше чем около 16 (по шкале 1-18). Поверхностно-активные вещества, имеющие желаемый ГЛБ, известны из уровня техники. Поверхностно-активное вещество может быть анионным, катионным или неионным. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой неионное поверхностно-активное вещество.

Примеры таких поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются этим, полисорбат 20, 40 и 80 (поставляется на рынок под названием TWEEN®), полиоксиэтиленмоностеарат, некоторые сложные эфиры сахаров, 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 осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество с высоким ГЛБ, содержащее жирнокислотную цепь. Подходящие поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются этим, полиэтоксилированное касторовое масло, полисорбаты, полиоксиэтиленалкиловые эфиры и полиоксиэтиленстеараты.

Производные полиоксиэтиленового касторового масла содержат преимущественно рицинолеилглицерин, этоксилированный 30-50 молекулами этиленоксида. Полисорбаты или сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот представляют собой серию неполных эфиров жирных кислот и сорбита и его ангидридов, сополимеризованных приблизительно с 20, 5 или 4 моль этиленоксида на каждый моль сорбита и его ангидридов. Полученный продукт представляет собой смесь молекул, имеющих широкий диапазон молекулярных масс. Полиоксиэтиленалкиловые эфиры представляют собой серию полиоксиэтиленгликолевых простых эфиров линейных жирных спиртов (n-спиртов), таких как лауриловый, миристиловый, цетиловый и стеариловый спирты. Полиоксиэтиленстеараты получают полиэтоксилированием стеариновой кислоты.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что гидрофильная часть поверхностно-активного вещества усиливает совместимость активного средства с водной средой для растворения *in vitro* или *in vivo* и что жирнокислотная боковая цепь усиливает абсорбцию через окисление жирной кислоты. Во время окисления жирных кислот поглощается внутриклеточный  $Ca^{2+}$ , что приводит к расширению щелевых соединений клеток, позволяя активному веществу проходить между клетками. Кроме того, такие частицы с покрытием могут быть более стабильными, чем лекарственное средство отдельно, например, предотвращая окисление активного вещества.

Концентрация поверхностно-активного вещества составляет от около 1 до около 50%, предпочтительно от около 5 до около 15% в расчете на массу композиции (микрочастицы и носитель).

Подходящие гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются этим, полоксамеры, полочсамины, полиэтиленгликоли, поливиниловые спирты, поливинилпирролидон, поли(виниловый спирт), производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, желатин, карбоксиметилцеллюлоза, и полипептиды.

Концентрация гидрофильного полимера составляет от около 1 до около 50% в расчете на массу

композиции, более предпочтительно от около 5 до около 15% в расчете на массу композиции. Если гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль, концентрация составляет от около 1 до около 80% в расчете на массу композиции, от около 30 до около 60%, от около 35 до около 60% или от около 40 до около 60% в расчете на массу композиции (микрочастицы и носитель).

В одном варианте осуществления микрочастицы получают путем добавления смеси лекарственного средства и материала(материалов) для покрытия к фармацевтически приемлемому носителю. В одном варианте осуществления носитель представляет собой гидрофильный или липофильный носитель. Полученные частицы суспендируют в носителе. Носитель может представлять собой один компонент или смесь компонентов. Носитель может включать растворители, поверхностно-активные вещества или другие эксципиенты. Вещества, используемые в качестве носителя, могут изменять или модифицировать скорость высвобождения лекарственного средства из микрочастиц и/или скорость растворения лекарственного средства. Композиции могут демонстрировать двухфазный профиль высвобождения из-за свойств контролируемого высвобождения микрочастиц и свойств контролируемого высвобождения носителя. Изменение качественного и количественного состава веществ-носителей может позволить модулировать профиль высвобождения активного вещества. Носитель может содержать один или несколько регулирующих скорость эксципиентов, которые регулируют высвобождение активного вещества. Примеры регулирующих скорость эксципиентов включают, но не ограничиваются этим, глицерилбегенат, GELUCIRE®, CREMOPHOR®, гидрогенизированное растительное масло, пчелиный воск, целлюлозные полимеры, такие как гипромеллоза, альгинаты, CARBOPOL® и их комбинации.

В одном варианте осуществления носитель представляет собой гидрофильный носитель, содержащий поверхностно-активное вещество, имеющее значение ГЛБ больше чем около 10, больше чем около 12, больше чем около 14 или больше чем около 16, и/или является водорастворимым. Типичные гидрофильные носители включают, но не ограничиваются этим, полиэтиленгликоли, полиоксиэтилен-32 глицериды лауриновой кислоты (доступные от Abitech под торговым названием ACCONON® M-44), полиоксиэтилен-8 глицериды каприловой кислоты (доступные от Abitech под торговым названием ACCONON® MC-8) и гликофуrol. Гидрофильный носитель может также содержать один или несколько смешивающихся растворителей, таких как глицерин, этанол, гликофуrol и каприлокапроил макрогол-8 (доступный от Gattefosse S.A., Saint Priest, France под торговым названием LABRASOL®).

В одном варианте осуществления гидрофильный носитель представляет собой воду или спирт. В другом варианте осуществления носитель представляет собой смесь гидрофильных носителей, содержащую полиэтиленгликоль и, необязательно, одно или несколько поверхностно-активных веществ и/или воду. В конкретном варианте осуществления гидрофильный носитель представляет собой смесь ПЭГ 400 (например, 57% в расчете на массу композиции), воды (например, 8% в расчете на массу композиции) и TWEEN® 20 (например, 10% в расчете на массу композиции). Гидрофильный носитель также может содержать CREMOPHOR® RH 40. Концентрация гидрофильного носителя обычно составляет от около 50 до около 85% в расчете на массу композиции (микрочастицы и носитель), предпочтительно от около 70 до около 80% в расчете на массу композиции.

В другом варианте осуществления носитель представляет собой липофильный носитель. В предпочтительном варианте осуществления липофильный носитель имеет значение ГЛБ менее чем около 10 и/или является маслорастворимым. Типичные липофильные масляные носители включают, но не ограничиваются этим, растительные масла, моно-, ди- и триглицериды со средней длиной цепи, глицерилстеараты (доступные от Sasol под торговым названием IMWITOR®), полиоксиэтилированные олеиновые глицериды (доступные от Gattefosse, SA., Saint Priest, France, под названием LABRAFIL®), минеральное масло, моно- и диглицеридные эмульгаторы, такие как глицерилмоноолеат, глицерилмонокаприлат, глицерилмонокаприлат, пропиленгликоль монокаприлат и пропиленгликоль монолаурат (доступный от Abitec Corp., Columbus, Ohio, под торговым названием CAPMUL®) и диметилполисилоксаны, такие как симетикон.

Концентрация липофильного носителя обычно составляет от около 10 до около 50% в расчете на массу композиции (микрочастицы и носитель), предпочтительно от около 5 до около 35% в расчете на массу композиции.

Описанные композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые считаются безопасными и эффективными и которые можно вводить индивидууму, не вызывая нежелательных биологических побочных эффектов или нежелательных взаимодействий. Типичные добавки включают, но не ограничиваются этим, растворители, суспендирующие агенты, диспергаторы, буферы, агенты, модифицирующие pH, агенты, модифицирующие изотоничность, консерванты, антимикробные средства и их комбинации.

Подходящие добавки для включения в композиции, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются этим, антиоксиданты (например, альфа-токоферолы, такие как витамин Е ацетат, 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, мят-

ное масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, триглицериды со средней длиной цепи, триглицериды каприловой кислоты, триглицериды каприновой кислоты, выделенные из кокосового масла или пальмового масла) и агенты, повышающие вязкость (например, желатин, глицерин, каррагинан, коллоидный диоксид кремния, гидрогенизированное растительное масло; повидон и пропиленгликоль альгинат).

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

В одном варианте осуществления композиции микрочастиц (микрочастицы, суспендированные в гидрофильном или липофильном носителе) инкапсулированы в капсуле, такой как твердая или мягкая капсула. Капсулы могут быть получены из природных и/или синтетических пленкообразующих полимеров. Подходящие природные пленкообразующие материалы включают, но не ограничиваются этим, желатин. Нежелатиновые капсулы включают, но не ограничиваются этим, капсулы из каррагенана, шеллака, альгинатов, пектина и зеинов. Подходящие синтетические пленкообразующие полимеры включают, но не ограничиваются этим, метилцеллюлозу, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат целлюлозы и акрилаты, такие как поли(мет)акрилат.

Композиции также могут быть инкапсулированы в энтеросолюбильной капсуле, где капсула покрыта энтеросолюбильным покрытием, или оболочка капсулы содержит энтеросолюбильный полимер, как описано в WO 2004/030658, Banner Pharmacaps, Inc.

Капсулы с твердой оболочкой обычно получают путем формирования двух половинок капсулы, заполнения одной из половин заполняющим раствором и затем запечатывания половинок капсулы вместе с образованием готовой капсулы. Мягкие желатиновые капсулы обычно получают путем инкапсуляции с использованием ротационного штампа. Такие процессы известны в данной области.

Оболочка капсулы может содержать одну или несколько добавок. Подходящие добавки для оболочки включают пластификаторы, вещества, придающие непрозрачность, красители, увлажнители, консерванты, отдушки и буферные соли и кислоты, а также комбинации таких веществ.

Пластификаторы представляют собой химические вещества, добавляемые к желатину, чтобы сделать материал более мягким и гибким. Подходящие пластификаторы включают, но не ограничиваются этим, глицерин, растворы сорбита, которые представляют собой смеси сорбита и сорбитана, и другие многоатомные спирты, такие как пропиленгликоль и мальтит, или их комбинации.

Вещества, придающие непрозрачность, используются, чтобы сделать оболочку капсулы непрозрачной, когда инкапсулированные активные вещества являются светочувствительными. Подходящие придающие непрозрачность вещества включают диоксид титана, оксид цинка, карбонат кальция и их комбинации.

Красители можно использовать для целей маркетинга и идентификации/дифференциации продукта. Подходящие красители включают синтетические и натуральные красители и их комбинации.

Увлажнители можно использовать для подавления водной активности мягкого геля. Подходящие увлажнители включают глицерин и сорбит, которые часто являются компонентами композиции пластификатора. Из-за низкой водной активности высушенных, должным образом хранящихся мягких желатиновых капсул, наибольший риск от микроорганизмов исходит от плесени и дрожжей. Поэтому консерванты могут быть включены в оболочку капсулы. Подходящие консерванты включают сложные алкиловые эфиры п-гидроксибензойной кислоты, такие как метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и гептиловый эфиры (вместе известные как "парабены") или их комбинации.

Отдушки можно использовать для маскировки неприятных запахов и вкусов композиций для заполнения. Подходящие отдушки включают синтетические и натуральные отдушки. Использование отдушек может быть проблематичным из-за присутствия альдегидов, которые могут сшивать желатин. Поэтому буферные соли и кислоты можно использовать вместе с отдушками, которые содержат альдегиды, чтобы ингибировать сшивание желатина.

Также можно использовать триглицериды со средней длиной цепи. В контексте настоящего изобретения термин "триглицериды со средней длиной цепи" означает C<sub>6-12</sub> сложноэфирные цепи, образованные путем этерификации глицерина тремя жирными кислотами. Существуют различные источники триглицеридов со средней длиной цепи, например кокосовое масло, пальмовое масло и т.д. Фракционированные кокосовые масла являются наиболее часто используемыми источниками для триглицеридов со средней длиной цепи. Примеры коммерчески доступных триглицеридов со средней длиной цепи могут включать MIGLYOL® 810, 812 или 881, изготовитель Sasol Germany GmbH, CAPTEX® 300, 355 или 810D, изготовитель Abitec Corporation, NEOBEE® M5, изготовитель Stepan Company, CRODAMOL® GTC/C, изготовитель Croda Inc, и LABRAFAC® Lipophile WL 1349, изготовитель Gattesfossé Group. В одном иллюстративном варианте осуществления триглицерид со средней длиной цепи может включать CAPTEX® 355, который представляет собой триглицерид каприловой (C8)/каприновой (C10) кислоты.

Различные количества триглицеридов со средней длиной цепи могут быть включены в фармацевти-

ческую композицию. В одном или нескольких вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать от около 50 до около 95% по массе триглицеридов со средней длиной цепи или от около 85 до около 95% по массе триглицеридов со средней длиной цепи. Кроме того, в иллюстративных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать от около 100 до около 300 мг или от около 200 до 300 мг триглицеридов со средней массой или от около 225 до 275 мг триглицеридов со средней массой или около 250 мг триглицеридов со средней длиной цепи.

Подобно триглицеридам со средней длиной цепи, "моноглицериды со средней длиной цепи" и "диглицериды со средней длиной цепи" представляют собой  $C_{6-12}$  сложноэфирные цепи, образованные путем этерификации глицерина одной жирной кислотой или двумя жирными кислотами соответственно. Примеры коммерчески доступных моно/диглицеридов со средней длиной цепи могут включать продукты CAPMUL®, изготовитель Abitec. Также предусматривается использование моно/диглицеридных соединений со средней длиной цепи, которые также включают триглицериды со средней длиной цепи, например, коммерчески доступные композиции IMWITOR®, изготовитель Sasol.

В иллюстративных вариантах осуществления моно/диглицериды со средней длиной цепи могут включать CAPMUL® MCM, которые включают моно/диглицериды со средней длиной цепи каприловой (C8)/каприновой (C10) кислоты. Хотя все сорта линейки продуктов CAPMUL® MCM являются подходящими для использования в настоящем изобретении, например национальный формуляр (NF) или CAPMUL® MCM EP, может быть желательным использование EP сорта, так как он включает 3% глицерина, тогда как NF сорт включает 7% глицерина.

В соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления фармацевтическая композиция может включать от около 5 до около 25 мас.% среднепечечных моно/диглицеридов или от около 5 до около 15 мас.% среднепечечных моно/диглицеридов. Кроме того, в иллюстративных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать от около 20 до около 50 мг по массе среднепечечных моно/диглицеридов, или от около 25 до около 30 мг по массе среднепечечных моно/диглицеридов, или около 25 мг по массе среднепечечных моно/диглицеридов.

Не связывая это с какой-либо теорией, смесь среднепечечных триглицеридов и среднепечечных моно/диглицеридов имеет важное значение для биодоступности активного ингредиента в составе заполненных жидкостью твердых гелевых капсул. В то время как мягкая гелевая капсула может включать только среднепечечные моно/диглицериды, твердая желатиновая капсула только со среднепечечными моно/диглицеридами может не обеспечивать необходимую физическую стабильность готовых лекарственных форм. Однако смесь среднепечечных триглицеридов и среднепечечных моно/диглицеридов в твердой желатиновой капсуле может обеспечить требуемую стабильность продукта, растворимость и биодоступность активного фармацевтического ингредиента. Следовательно, в соответствии с настоящим изобретением соотношение по массе среднепечечных триглицеридов и среднепечечных моно/диглицеридов способствует растворимости и стабильности активного фармацевтического ингредиента (например, дутастерида) в неэмульгированной смеси до и после добавления смеси в капсулу. Триглицериды со средней длиной цепи и моно/диглицериды со средней длиной цепи могут присутствовать в массовом соотношении от около 10:1 до около 5:1 или от около 10:1 до около 7:1.

В дополнение к указанным выше компонентам можно использовать другие эксципиенты, известные специалистам в данной области, например эксципиенты, используемые в пероральной композиции, могут представлять собой разбавители, связующие, смазывающие вещества, разрыхлители, отдушки, красители, стабилизаторы, глиданты, пластификаторы, консерванты и подсластители.

Разбавители могут включать жидкие разбавители, такие как любой длинноцепочечный триглицерид (арахисовое масло, миндальное масло, масло земляного ореха, пальмовое масло, пальмоядровое масло, масло семян черной смородины, масло из рисовых отрубей, соевое масло, масло канолы, кукурузное масло, кокосовое масло, хлопковое масло, касторовое масло, оливковое масло, масла Linn (Neem), кунжутное масло, масло примулы, растительное масло, Lipex 108 (Abitec), масло из зародышей пшеницы, рыбий жир, рапсовое масло, подсолнечное масло и масло Saffola. В альтернативных вариантах осуществления предполагается использование других разбавителей, например разбавителей, выбранных из силикатов кальция-алюминия (SIPERNAT® 106PQ), карбоната кальция, двухосновного фосфата кальция, трехосновного фосфата кальция, сульфата кальция, микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической силицированной целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, декстратов, декстрозы, фруктозы, лактитола, безводной лактозы, моногидрата лактозы, дигидрата лактозы, тригидрата лактозы, маннита, сорбита, крахмала, прежелатинизированного крахмала, сахарозы, талька, ксилита, мальтозы, мальтодекстрина, мальтита, диоксида кремния, НРМС и их комбинаций.

При формулировании композиций учитываются способ введения, тип препарата, неактивные ингредиенты, высвобождение активного вещества, стабильность, масштаб, новые способы получения активного вещества, новые способы формулирования.

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 этим, контролируемое, кишеч-

ное, длительное, быстрое, многофазное высвобождение и т.д.

Другие известные и подлежащие определению применения раскрываемых композиций домперидона и дейтерированного домперидона охватываются настоящим изобретением.

Каждый из ссылочных документов, цитируемых выше, а также перечисленных ниже, включен в настоящее описание в качестве ссылки во всей полноте:

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.

Раскрытые композиции включают терапевтическое количество домперидона или дейтерированного домперидона или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один эксципиент. Эксципиент может, например, способствовать доставке активного вещества. Как раскрыто выше, могут быть включены другие активные вещества, например анальгетики, анестетики, антиоксиданты, противомикробные средства, противогрибковые средства, витамины и т.д.

В фармацевтические композиции можно включить один или несколько анальгетиков для обеспечения облегчения боли, которая может возникнуть в результате гастропареза. Примеры анальгетиков включают, но не ограничиваются этим, простые анальгетики, такие как парацетамол или аспирин; нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как ибупрофен, диклофенак натрия или напроксен натрия; и/или опиоиды, такие как кодеин, дигидрокодеин, кодеин фосфат, фентанил, метадон, трамадол гидрохлорид, декстропропоксиф гидрохлорид, морфин, оксикодон, бупренорфин или петидин гидрохлорид.

В фармацевтические композиции можно включить один или несколько анестетиков для индукции временного и обратимого отсутствия болевого ощущения, вызванного гастропарезом. Примеры анестетиков включают, но не ограничиваются этим, один или несколько 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 включить один или несколько антиоксидантов. Примеры антиоксидантов включают, но не ограничиваются этим, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА), эдетаты (EDTA), монотиглицерин, аскорбат натрия, натрий формальдегидсульфоксилат, метабисульфит натрия, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА), бисульфит натрия, тригликоламат, витамин Е или его производное и пропиленгаллат.

В одном варианте осуществления домперидон или дейтерированный домперидон и, необязательно, любое другое средство включают в частицы или наносят на них, 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 другого млекопитающего, страдающего гастропарезом или другими расстройствами моторики желудочно-кишечного тракта, можно лечить путем периодического введения раскрытых в настоящем изобретении фармацевтических композиций один или несколько раз в день. Фармацевтические средства, включая домперидон или дейтерированный домперидон и любое дополнительное терапевтическое средство, присутствуют в композиции в количестве, составляющем терапевтически эффективную дозу. Терапевтически эффективная доза представляет собой количество фармацевтического средства, которое при лечении приводит к некоторой степени уменьшения симптомов по сравнению со статусом симптомов до введения средства.

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

В одном варианте осуществления домперидон или дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от около 0,1 до около 120 мг, или в диапазоне от 0,01 до 12,0% мас./мас., или в диапазоне от около 0,0014 до около 1,71 мг/кг.

В других вариантах осуществления домперидон или дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от около 0,5 до около 100 мг, или в диапазоне от около 0,05 до около 10,0%, или в диапазоне от около 0,007 до около 1,43 мг/кг. В одном варианте осуществления домперидон или дейтерированный

домперидон вводят в диапазоне от около 1 до около 60 мг, или от около 0,1 до около 6,0%, или от около 0,014 до около 0,86 мг/кг. В одном варианте осуществления домперидон или дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от около 2,0 до около 30 мг, или от около 0,2 до около 3,0%, или от около 0,028 до около 0,43 мг/кг. В одном варианте осуществления домперидон или дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от около 0,5 до около 120 мг, или от около 0,05 до около 12,0%, или от около 0,007 до около 1,71 мг/кг. В одном варианте осуществления домперидон или дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от около 2,0 до около 40 мг, или от около 0,2 до около 4,0%, или от около 0,028 до около 0,57 мг/кг. Все % указаны как мас./мас.

Композиции могут также включать эксципиенты. Примеры эксципиентов включают, но не ограничиваются этим, связующие, наполнители, растворители, смазывающие вещества, антиоксиданты, буферные агенты, соли, поверхностно-активные вещества, витамины, пигменты, отдушки, разрыхлители и/или пластификаторы.

В фармацевтическую композицию можно добавить твердые эксципиенты, а затем измельчать и формовать в таблетки. Типичные твердые эксципиенты включают, но не ограничиваются этим, сахара, включая лактозу, сахарозу, сукралозу, маннит или сорбит; материалы на основе целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, камедь трагаканта, желатин, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и/или натрий карбоксиметилцеллюлоза. Эксципиенты, способствующие распаду таблеток после их приема, включают, но не ограничиваются этим, агар, альгиновую кислоту и/или ее соли, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, цитрусовую мякоть, лаурилсульфат натрия, бентонит, натрий крахмалгликолят, кальций карбоксиметилцеллюлозу, глины, альгины, камеди, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку и/или катионообменные смолы.

Композиция может включать другие эксципиенты и добавки для модификации одной или нескольких характеристик композиции, таких как покрывающая способность, вязкость, вкусовые качества и т.д. Эксципиенты для улучшения вкусовых качеств могут включать, но не ограничиваются этим, 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 их соли, дигидрохалконы, глицирризинаты, монеллин, сахарин натрия, тауматин или ацесульфам калия; и/или другие подсластители или отдушки.

В жидкую композицию можно добавить необязательные эксципиенты, такие как модификаторы вязкости, для изменения характеристик текучести композиции. Характеристики текучести можно модифицировать для включения в конкретное устройство или механизм нанесения для нанесения композиции на место обработки. Примеры модификаторов вязкости включают, но не ограничиваются этим, глицерин, карбомерный гомополимер, сополимер карбомера, арабийскую камедь (гуммиарабик), агар, алюмосиликат магния, альгинат натрия, стеарат натрия, ламинарию, бентонит, карбомер, каррагинан, камедь рожкового дерева, ирландский мох, декстрозу, фуцелларан, желатин, 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, поли(гидроксиэтилметакрилат), оксиполижелатин, пектин, полигелин, пропиленкарбонат, сополимер метилвинилового эфира/малеинового ангидрида (PVM/MA), поли(метоксиэтилметакрилат), поли(метоксиэтоксипропилметакрилат), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу (СМС) (включая ее соли), диоксид кремния, поливинилпирролидон (PVP) и/или SPLENDA®.

Фармацевтические композиции могут также включать одно или несколько связующих, наполнителей, растворителей, смазывающих веществ, антиоксидантов, буферных агентов, солей, поверхностно-активных веществ, витаминов, пигментов, отдушек, разрыхлителей и/или пластификаторов. Примеры связующих включают, но не ограничиваются этим, любой из ранее раскрытых крахмалов, таких как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал и/или картофельный крахмал, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза и т.д., полиэтиленоксидные полимеры POLYOX™ любой молекулярной массы или сорта, облученные или нет, поливинилпирролидон (PVP), порошок микрокристаллической целлюлозы AVICEL® и т.д. Примеры наполнителей включают, но не ограничиваются этим, любые из ранее раскрытых Сахаров и крахмалов, целлюлозу, соли кальция, диатомовую землю и/или диоксид титана. Примеры буферов включают, но не ограничиваются этим, ацетатные буферы, цитратные буферы и/или фосфатные буферы.

Поверхностно-активные вещества, добавляемые в фармацевтическую композицию, могут быть анионными, катионными, неионными или цвиттерионными. Примеры поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются этим, алкилсульфаты натрия (например, додецилсульфат натрия

(SDS)), катионные поверхностно-активные вещества, представляющие собой соединения четвертичного аммония и пиридиния, полисорбаты, сложные эфиры сорбитана, желчные кислоты, соли желчных кислот, ноноксиол или сложные эфиры полиокситиленгликоля и жирных кислот и/или полоксамеры. Примеры смазывающих веществ включают, но не ограничиваются этим, тальк, гидрогенизированные жирные масла, стеарат магния, стеарат кальция и/или стеариновую кислоту. Отдушки могут включать натуральные или синтетические отдушки. Пластификаторы включают, но не ограничиваются этим, глицерин и сорбит.

Фармацевтические композиции для лечения гастропареза и других расстройств моторики желудочно-кишечного тракта с домперидоном или дейтерированным домперидоном могут быть сформулированы для местного перорального введения на поверхности слизистой оболочки. Мукоадгезивные технологии доставки обеспечивают безопасную и эффективную доставку домперидона или дейтерированного домперидона через слизистую оболочку полости рта. Эти мукоадгезивные технологии доставки включают все методы диффузии в слизистой оболочке полости рта: (i) пассивную диффузию, включая трансклеточную (через клетки) и параклеточную (где вещество проходит через богатые липидом домены вокруг клеток), (ii) опосредованный носителем транспорт и (iii) эндоцитоз/экзоцитоз, когда вещество активно поглощается и экскретируется клетками через эндодитарный путь. Биоадгезия, также известная как мукоадгезия, определяет способность биологического или синтетического вещества к адгезии или "прилипанию" к слизистой оболочке, что приводит к адгезии вещества к ткани в течение длительного времени. Эта способность обеспечивает применение для доставки лекарственного средства и повышенную биодоступность лекарственного средства, что является результатом увеличенного времени, в течение которого биоадгезивная лекарственная форма находится в контакте с абсорбирующими тканями по сравнению со стандартной лекарственной формой. Чтобы материал был биоадгезивным, он должен взаимодействовать со слизью. Слизь представляет собой сильно гидратированный вязкий анионный гидрогелевый слой, защищающий слизистую оболочку. Муцин состоит из гибких цепей гликопротеинов.

В этом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает терапевтическое количество домперидона или дейтерированного домперидона и любого необязательного другого активного вещества, если оно присутствует, и по меньшей мере один эксципиент, который может включать мукоадгезив или биоадгезив, для увеличения продолжительности контакта между фармацевтически активным средством и слизистой оболочкой полости рта, а также для увеличения мукозальной абсорбции активного вещества. Абсорбирующая поверхность представляет собой поверхность ткани под слизистой оболочкой полости рта, на которую предполагается наносить фармацевтически активное средство. Фармацевтические композиции можно наносить в форме мазей, кремов, лосьонов, гелей, порошков или паст, и их можно наносить на обрабатываемые участки с использованием для прижатия пленок или клейких лент или специальных адгезивных повязок или без них. Композиции могут также включать носитель для облегчения введения композиции в слизистую оболочку полости рта.

Примеры мукоадгезивных или биоадгезивных эксципиентов включают, но не ограничиваются этим, полимеры, которые являются природными, синтетическими или биологическими; липиды, фосфолипиды и т.д. Примеры природных и/или синтетических полимеров включают производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметил микрокристаллическая целлюлоза и т.д.; природные камеди, такие как гуаровая камедь, ксантановая камедь, камедь рожкового дерева, камедь карайи, вигум и т.д.; полиакрилаты, такие как полимеры CARBOPOL®, поликарбофил и т.д.; альгинаты, тиолсодержащие полимеры, полиоксиэтилены, полиэтиленгликоли (ПЭГ) с молекулярной массой предпочтительно между 1000 и 40000 Да, линейные или разветвленные, декстраны с молекулярной массой предпочтительно между 1000 и 40000 Да из любого источника, блок-сополимеры, например комбинации молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как PLA, PGA, PLGA с различной вязкостью, молекулярной массой и соотношениями молочной и гликолевой кислот; блок-сополимеры полиэтиленгликоля-полипропиленгликоля с любым количеством и комбинацией повторяющихся звеньев, такие как блок-сополимеры PLURONIC®, блок-сополимеры TETRONIC® или блок-сополимеры GENAPOL®, комбинацию вышеуказанных сополимеров, связанных либо физически, либо химически, например, смеси сополимеров PEG-PLA или PEG-PLGA. Биоадгезивное вещество может быть выбрано из полиэтиленгликолей, полиоксиэтиленов, полимеров полиакриловой кислоты, таких как полимеры CARBOPOL® (такие как CARBOPOL® 71G, 934P, 971P 974P) и поликарбофилов (таких как NOVEON® AA-1, CA-1 и CA-2 поликарбофилы), целлюлозы и ее производных, полиэтиленгликоля, полимеров CARBOPOL® и/или целлюлозного производного или комбинации; растворимого поливинилпирролидинового полимера (PVP), карбомерного гомополимера, карбомерного сополимера, одного или нескольких из мальтодекстрина, альгината, сшитого альгинатного геля, набухающего в воде, но не растворимого в воде волокнистого сшитого карбокси-функционального полимера, гидрофильной полисахаридной смолы, тиомеров, например тиолированного хитозана, тиолированного поликарбофила, тиолированного альгината, тиолированных целлюлозных производных, тиолированной карбоксиметилцеллюлозы, тиолированной полиакриловой кислоты или тиолированных полиакрилатов; лектина, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), производных целлюлозы, сополимеров HPMA, вододиспергируемого по-

ликарбокислированного винилового полимера, катионных полимеров, неионных полимеров или анионных полимеров. Катионные полимеры включают, но не ограничиваются этим, хитозан (Wella "низкой вязкости"), хитозан (Wella "высокой вязкости"), хитозан (Dr. Кнарczyk), даихитозан H, даихитозан VH, Sea Cure 240, Sea Cure 210+, хитозан (Sigma), смесь поликарбофила/диахитозана VH, DEAE-декстран и аминодекстран. Неионные полимеры включают, но не ограничиваются этим, Склероглюкан, Не-крахмал и НРС. Анионные полимеры включают, но не ограничиваются этим, карбоксиметилцеллюлозу (СМС) низкой, средней или высокой вязкости, пектин, ксантановую камедь и/или поликарбофил. В одном варианте осуществления мукоадгезивный агент представляет собой полимер CARBOPOL® и/или производное целлюлозы.

Хитозан благодаря его мукоадгезионному характеру (Lehr et al. 1992) и благоприятным токсикологическим свойствам является усилителем абсорбции в кишечном эпителии. Глутамат хитозана снижал трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER) *in vitro* культивируемой эпителиальной клеточной линии кишечника (Caco-2) (Borchard et al., 1996) и увеличивал транспорт гидрофильных молекул, таких как [<sup>14</sup>C]маннит, молекулярная масса (MW) 182,2, и флуоресцеин-декстран (MW 4400) в значительной степени в монослоях клеток Caco-2 (Artursson et al. 1994; Borchard et al., 1996; Schipper et al., 1996). Подобным образом, транспорт пептидного лекарственного средства 9-деглицинамид, 8-аргинин вазопрессина (DGAVP, MW 1412) заметно увеличился после совместного введения с глутаматом хитозана в клеточных монослоях Caco-2 (Luessen et al. 1997). Соли хитозана, такие как глутамат хитозана и гидрохлорид хитозана, используют *in vivo* в качестве усилителей абсорбции для пептидных лекарственных средств. Назальное применение инсулина с глутаматом хитозана значительно снижало уровень глюкозы в крови у крыс и овец (Illum et al. 1994), а интрадуоденальное применение бусерелина (MW 1299,5) и гидрохлорида хитозана в гелевой композиции увеличивало абсолютную биодоступность бусерелина с  $0,1 \pm 0,1$  до  $5,1 \pm 1,5\%$  (Luessen et al. 1996a). Эти повышения абсорбции можно отнести за счет эффекта хитозана на целостность эпителиальных плотных соединений. Плотные клеточные соединения играют важную роль в поддержании селективной барьерной функции клеточных мембран и в сцеплении клеток вместе с образованием непрерывного клеточного слоя, через который даже небольшие молекулы не могут проникнуть. Однако плотные соединения проницаемы для воды, электролитов и других заряженных или незаряженных молекул вплоть до определенного размера (Madara 1989; Wilson and Washington 1989). Известно, что плотные соединения реагируют на изменения концентрации кальция, циклического АМФ (цАМФ), осмолярности, pH и состояния цитоскелета (Cereijido et al., 1993).

Предполагается, что соли хитозана открывают плотные соединения концентрация- и pH-зависимым образом, чтобы обеспечить возможность параклеточного транспорта крупных гидрофильных соединений. Увеличение транспорта этих соединений можно отнести за счет взаимодействия положительно заряженной аминогруппы в положении C-2 хитозана с отрицательно заряженными сайтами на клеточных мембранах и плотными соединениями эпителиальных клеток слизистой оболочки, что позволяет открывать плотные соединения. Известно, что глутамат хитозана индуцирует изменения в дистрибуции F-актина (Artursson et al. 1994). Также известно, что фармакологические средства, которые взаимодействуют с F-актином цитоскелета, одновременно увеличивают параклеточную проницаемость (Meza et al. 1982). Это согласуется с гипотезой о том, что F-актин непосредственно или опосредованно связан с белками в плотных соединениях, такими как ZO-1 (Madara, 1987). Schipper et al. (1997) показали, что хитозан вызывает перераспределение F-актина цитоскелета и белка плотного соединения ZO-1. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия подтвердила, что хитозан способен открывать плотные соединения для обеспечения параклеточного транспорта крупных гидрофильных соединений (Borchard et al. 1996; Schipper et al. 1997). Мукоадгезия может играть дополнительную роль в этом процессе, увеличивая время пребывания лекарственных средств на клеточных поверхностях.

В вариантах осуществления мукоадгезивный/биоадгезивный эксципиент обычно присутствует в диапазоне от около 1 до около 50% мас./мас., или в диапазоне от около 1 до около 40% мас./мас., или в диапазоне от около 2 до около 30% мас./мас. Можно использовать один мукоадгезив или биоадгезив или их комбинации. Биоадгезия увеличивает время пребывания лекарственной формы в месте абсорбции и, следовательно, может привести к увеличению биодоступности лекарственного средства. Использование мукоадгезива облегчает длительный контакт между фармацевтической композицией и слизистой оболочкой полости рта. При контакте фармацевтической композиции со слизистой оболочкой влага в слизи пластифицирует мукоадгезив, который затем может консолидироваться со слизистой оболочкой, образуя слабые связи с гликопротеинами в слизи и/или механически сцепляясь с гликопротеинами и липидами в слизи. Мукоадгезив может увеличивать время контакта фармацевтически активного вещества и абсорбирующей поверхности и может облегчать абсорбцию фармацевтически активных средств абсорбирующей поверхностью.

Аспекты.

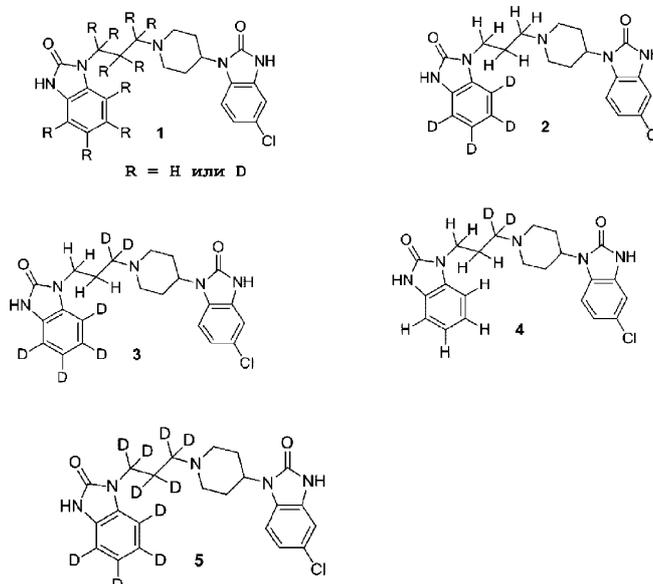
Аспект 1. Лекарственная форма дейтерированного домперидона, включающая домперидон-d<sub>4</sub> в пероральной лекарственной форме.

Аспект 2. Лекарственная форма Аспекта 1, где раствор или суспензия дейтерированного домпери-

дона находится в мягкой желатиновой капсуле, капсуле или таблетке с обеспечением стандартной дозы.

Аспект 3. Лекарственная форма дейтерированного домперидона, включающая домперидон-d<sub>4</sub> в заполненной жидкостью капсуле, содержащей эксципиенты, выбранные из группы, состоящей из липидов, жирных кислот, поверхностно-активных веществ, растворителей и их комбинаций.

Аспект 4. Соединение, выбранное из группы, состоящей из формулы 1, где по меньшей мере один атом водорода замещен атомом дейтерия при условии, что шесть атомов водорода пропила не замещены, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 и их комбинаций:



Аспект 5. Способ получения соединения Аспекта 4, включающий взаимодействие 1,2-диаминобензола, содержащего 0-4 атома дейтерия, с реакционноспособной карбонильной группой с получением циклического имида;

взаимодействие циклического имида с защитной группой с получением монозащищенного циклического имида;

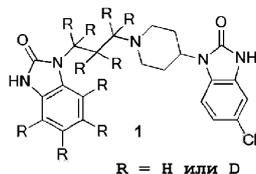
взаимодействие монозащищенного циклического имида с 1,3-бифункциональным пропильным производным, содержащим 0-6 атомов дейтерия, с получением промежуточного соединения;

взаимодействие промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-оном и

удаление защитной группы либо до, либо после взаимодействия промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-оном.

Аспект 6. Лекарственная форма домперидона, включающая домперидон-d<sub>4</sub> в заполненной жидкостью капсуле, содержащей эксципиенты, выбранные из группы, состоящей из липидов, жирных кислот, поверхностно-активных веществ, растворителей и их комбинаций.

Аспект 7. Способ получения соединения 1 в соответствии со схемой 1:



включающий

взаимодействие 1,2-диаминобензола, содержащего 0-4 атома дейтерия, с реакционноспособной карбонильной группой с получением циклического имида;

взаимодействие циклического имида с защитной группой с получением монозащищенного циклического имида;

взаимодействие монозащищенного циклического имида с 1,3-бифункциональным пропильным производным, содержащим 0-6 атомов дейтерия, с получением промежуточного соединения;

взаимодействие промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-оном и

удаление защитной группы либо до, либо после взаимодействия промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-оном,

где 1,2-диаминобензол содержит по меньшей мере один дейтерий, или 1,3-бифункциональное пропильное производное содержит по меньшей мере один дейтерий, или каждый из 1,2-диаминобензола и 1,3-бифункционального пропильного производного содержит по меньшей мере один дейтерий.

Аспект 8. Способ получения дейтерированного соединения домперидона Аспекта 4, включающий взаимодействие 1,2-диаминобензола, содержащего 0-4 атома дейтерия, с реакционноспособной карбонильной группой с получением циклического имида;

взаимодействие циклического имида с защитной группой с получением монозащищенного циклического имида;

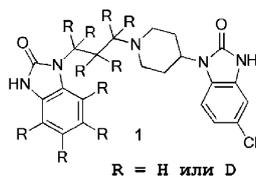
взаимодействие монозащищенного циклического имида с 1,3-бифункциональным пропильным производным, содержащим 0-5 атомов дейтерия, с получением промежуточного соединения;

взаимодействие промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1Н-бензимидазол-2(3Н)-оном и

удаление защитной группы либо до, либо после взаимодействия промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1Н-бензимидазол-2(3Н)-оном,

где 1,2-диаминобензол содержит по меньшей мере один дейтерий, или 1,3-бифункциональное пропильное производное содержит по меньшей мере один дейтерий, или каждый из 1,2-диаминобензола и 1,3-бифункционального пропильного производного содержит по меньшей мере один дейтерий.

Аспект 9. Способ получения дейтерированного домперидона, Соединения 1, в соответствии со схемой 2:



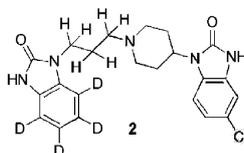
включающий

взаимодействие 1,2-диаминобензола, содержащего 0-4 атома дейтерия, с тетраэтилортокарбонатом с получением защищенного циклического имида;

взаимодействие защищенного циклического имида с 1,3-бифункциональным пропильным производным, содержащим 0-6 атомов дейтерия, с получением промежуточного соединения и

взаимодействие промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1Н-бензимидазол-2(3Н)-оном.

Аспект 10. Способ получения дейтерированного домперидона, Соединения 2, в соответствии со схемой 1:



включающий

взаимодействие 1,2-диаминобензола, содержащего 4 атома дейтерия, с реакционноспособной карбонильной группой с получением циклического имида;

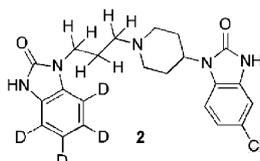
взаимодействие циклического имида с защитной группой с получением монозащищенного циклического имида;

взаимодействие монозащищенного циклического имида с 1,3-бифункциональным пропильным производным с получением промежуточного соединения;

взаимодействие промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1Н-бензимидазол-2(3Н)-оном и

удаление защитной группы либо до, либо после взаимодействия промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-оном.

Аспект 11. Способ получения дейтерированного домперидона, Соединения 2, в соответствии со схемой 2:



включающий

взаимодействие 1,2-диаминобензола, содержащего 4 атома дейтерия, с тетраэтилортокарбонатом с получением защищенного циклического имида;

взаимодействие защищенного циклического имида с 1,3-бифункциональным пропильным производным с получением промежуточного соединения и

взаимодействие промежуточного соединения с 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1Н-бензимидазол-2(3Н)-оном.

Аспект 12. Соединение формулы 16, где R=H или D. 1-(3-хлорпропил)-4,5,6,7-тетрадейтеро-2-этокси-бензимидазола

Аспект 13. Соединение формулы 16, где R=D. 1-(3-хлорпропил)-4,5,6,7-тетрадейтеро-2-этокси-бензимидазола

Аспект 14. Соединение Аспекта 13, содержащее четыре атома дейтерия.

Аспект 15. Терапевтический способ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, дейтерированного домперидона или его фармацевтически приемлемой соли для облегчения расстройства, выбранного из группы, состоящей из гастропареза, тошноты, независимо от гастропареза, рвоты, независимо от гастропареза, тошноты, ассоциированной с гастропарезом, рвоты, ассоциированной с гастропарезом, гастроэзофагеального рефлюксного заболевания, гипогалактии и их комбинаций, при условии, что дейтерированный домперидон не является соединением 6.

Аспект 16. Способ Аспекта 15, где введение  $d_4$  дейтерированной формы домперидона уменьшает метаболизм домперидона в большей степени, чем  $d_6$  дейтерированная форма домперидона.

Аспект 17. Способ Аспекта 15, где путь введения уменьшает метаболизм домперидона.

Аспект 18. Способ Аспекта 15, где композиция дейтерированного домперидона повышает биодоступность домперидона.

Аспект 19. Способ Аспекта 15, где вводимые соединения выбраны из группы, состоящей из соединений 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 и их комбинаций.

Аспект 20. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят трансдермальным путем введения.

Аспект 21. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят путем введения, выбранным из группы, состоящей из перорального введения, трансдермального введения, парентерального введения и их комбинаций.

Аспект 22. Способ Аспекта 21, где дейтерированный домперидон вводят перорально в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, мягкой желатиновой капсулы, жидкости и их комбинаций.

Аспект 23. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,5 до 120 мг.

Аспект 24. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,05 до 12,0%.

Аспект 25. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,07 до 1,71 мг/кг.

Аспект 26. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 1 до 60 мг.

Аспект 27. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,1 до 6,0%.

Аспект 28. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,014 до 0,86 мг/кг.

Аспект 29. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 2,0 до 40 мг.

Аспект 30. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,2 до 4,0%.

Аспект 31. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,028 до 0,57 мг/кг.

Аспект 32. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон облегчает гастропарез у пациента.

Аспект 33. Способ Аспекта 15, где дейтерированный домперидон облегчает по меньшей мере одно из тошноты или рвоты как отдельного расстройства, помимо тошноты или рвоты в результате гастропареза у пациента.

Аспект 34. Способ Аспекта 15 где введение домперидона выбрано из группы, состоящей из формы с увеличенной площадью поверхности, трансдермального пути, перорального пути, основанного на липидах, и их комбинаций.

Аспект 35. Способ для облегчения лечения заболевания у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, дейтерированного домперидона в условиях, которые уменьшают метаболизм домперидона по сравнению с условиями, приводящими к нормальному метаболизму домперидона, и/или повышают биодоступность домперидона, при условии, что дейтерированный домперидон не является соединением 6.

Аспект 36. Способ Аспекта 35, где введение  $d_4$  дейтерированной формы домперидона уменьшает метаболизм домперидона в большей степени, чем  $d_6$  дейтерированной формы домперидона.

Аспект 37. Способ Аспекта 35, где путь введения уменьшает метаболизм домперидона.

Аспект 38. Способ Аспекта 35, где композиция дейтерированного домперидона повышает биодоступность домперидона.

Аспект 39. Способ Аспекта 35, где вводимые соединения выбраны из группы, состоящей из соединений 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 и их комбинаций.

Аспект 40. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят трансдермальным путем введения.

Аспект 41. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят путем введения, выбранным из группы, состоящей из перорального введения, трансдермального введения, парентерального введения и их комбинаций.

Аспект 42. Способ Аспекта 39, где дейтерированный домперидон вводят перорально в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, мягкой желатиновой капсулы, жидкости и их комбинаций.

Аспект 43. Способ Аспекта 35, где увеличенная площадь поверхности композиции в форме частиц дейтерированного домперидона повышает биодоступность домперидона.

Аспект 44. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,5 до 120 мг.

Аспект 45. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,05 до 12,0%.

Аспект 46. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,07 до 1,71 мг/кг.

Аспект 47. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 1 до 60 мг.

Аспект 48. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,1 до 6,0%.

Аспект 49. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,014 до 0,86 мг/кг.

Аспект 50. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 2,0 до 40 мг.

Аспект 51. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,2 до 4,0%.

Аспект 52. Способ Аспекта 35, где дейтерированный домперидон вводят в диапазоне от 0,028 до 0,57 мг/кг.

Аспект 53. Способ Аспекта 35, где домперидон облегчает гастропарез у пациента.

Аспект 54. Способ Аспекта 35, где домперидон облегчает по меньшей мере одно из тошноты или рвоты как отдельного расстройства, помимо тошноты или рвоты в результате гастропареза у пациента.

Аспект 55. Способ Аспекта 35, где введение домперидона выбрано из группы, состоящей из формы с увеличенной площадью поверхности, трансдермального пути, перорального пути, основанного на липидах, и их комбинаций.

Следующие примеры представлены для иллюстрации некоторых концепций, описанных настоящем раскрытии. Хотя считается, что каждый пример представляет специальные конкретные варианты осуществления композиции, способов получения и применения, ни один из примеров не следует рассматривать как ограничивающий более общие варианты осуществления, описанные в настоящем документе.

В следующих примерах приняты меры для обеспечения точности, что касается используемых числовых значений (например, количества, температура и т.д.), но следует учитывать некоторую экспериментальную ошибку и отклонение. Если не указано иное, температура указана в градусах Цельсия, давление является атмосферным давлением или близким к атмосферному.

Следующие примеры не являются ограничивающими. Примеры 1-5 соответствуют схеме синтеза 1. Примеры 6-8 соответствуют схеме синтеза 2.

Из схемы синтеза 1.

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

В 100-мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и отверстием для ввода/выпуска азота, загружали (D<sub>4</sub>)бензол-1,2-диамин (1 экв., 2 г, 17,83 ммоль) и 30 мл безводного DMF, затем перемешивали в атмосфере азота для растворения перед загрузкой 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазола (1 экв., 2,89 г, 17,83 ммоль) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 22 ч. Растворитель выпаривали в вакууме с получением желтого густого масла, которое разбавляли в минимальном количестве дихлорметана (DCM) для кристаллизации. Желаемое твердое вещество собирали вакуум-фильтрацией, промывали DCM и сушили в вакууме с получением 2,09 г (15,13 ммоль, 85%) желаемого 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 100-мл трехгорлую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и отверстием для ввода/выпуска азота, загружали 2,3-дигидро(4,5,6,7-D<sub>4</sub>)-1H-1,3-бензодиазол-2-он (1 экв., 2,09 г, 15,13 ммоль) и 40 мл безводного DMF. К этому перемешиваемому раствору добавляли по порциям гидрид натрия (1,1 экв., 197 мг, 8,200 ммоль) и реакционную смесь оставляли в этих же условиях на 1,5 ч. После этого добавляли по каплям ди-трет-бутилдикарбонат (1 экв., 3,30 г, 15,13 ммоль), растворенный в 8 мл безводного DMF, и оставляли для взаимодействия в течение 3 ч. Реакция завершалась, и смесь обрабатывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, с последующим разбавлением H<sub>2</sub>O и экстрагированием при

помощи 4×50 мл EtOAc. Органические фракции объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали хроматографией на силикагеле (Biotage ISOLERA™, картридж KP-Sil 50г, элюируя с градиентом Су:EtOAc от 90:10-чистый AcOEt) с получением 3,134 г (13,15 ммоль, 87%) желаемого 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 безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре. К этому раствору добавляли по порциям карбонат калия (3 экв., 5,452 г, 39,45 ммоль) и оставляли в этих же условиях на 30 мин. После этого к этому раствору добавляли 1-бром-3-хлорпропан (1 экв., 1,300 мл, 13,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию затем 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 насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученное таким образом неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (Biotage ISOLERA™, картридж KP-Sil 50г, элюируя с градиентом Су:EtOAc от 90:10-Су:EtOAc от 1:1) с получением желаемого 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 250-мл круглодонную колбу 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. Добавляли по порциям йодид натрия (4,5 экв., 8,417 г, 56,16 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Полученное таким образом неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (Biotage ISOLERA™, картридж KP-Sil 100 г, элюируя с градиентом от чистого DCM до чистого DCM:MeOH/1:1) с получением желаемого 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 500-мл круглодонную колбу загружали 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1H-бензимидазол-2(3H)-он (1,2 экв., 3,582 г, 14,23 ммоль), затем растворяли в 250 мл безводного THF и 25 мл безводного DMF. Этот раствор перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре и добавляли по каплям раствор 1-(3-иодпропил)-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 безводного THF в течение 10 мин. Полученный желтый раствор перемешивали в течение 2 ч перед загрузкой карбоната калия (1,5 экв., 2,458 г, 17,79 ммоль) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 48 ч до исчезновения желтого цвета. Реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали EtOAc и фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали хроматографией на силикагеле (Biotage ISOLERA™, картридж KP-Sil 340 г, элюируя с градиентом DCM:MeOH от 98:2 до DCM:MeOH/1:1). По окончании процесса очистки получали 3,245 г (7,45 ммоль, 64%) желаемого соединения 2 в виде белого кристаллического твердого вещества.

Из схемы синтеза 2.

Пример 6. Получение 4,5,6,7-тетрадейтеро-2-этокси-1H-бензимидазола (Соединение 15).

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, термопарой, холодильником и отверстием для ввода/выпуска азота, загружали 6,5 г (58 ммоль, 1 экв.) 2-амино-3,4,5,6-тетрадейтероанилина, который суспендировали в 13,3 мл (12,25 г, 63 ммоль, 1,1 экв.) тетраэтилортокарбоната и 0,3 мл (0,35 г, 5,8 ммоль, 0,1 экв.) уксусной кислоты. К суспензии добавляли абсолютный этанол 19,5 мл и полученную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 ч, пока ВЭЖХ анализ не показал, что реакция завершилась. Оранжевый раствор подвергали перегонке для удаления 20,5 мл этанола, затем добавляли раствор 13 мл насыщенного карбоната натрия и 26 мл воды при температуре несколько ниже температуры кипения для осаждения продукта. После завершения добавления суспензию охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество собирали вакуум-фильтрацией. Полученную мокрую лепешку промывали водой (26 мл), затем сушили в вакуумной печи в течение ночи при 50°C с получением 9,34 г (97,4%) желаемого продукта с чистотой >99,5% по данным ВЭЖХ.

Пример 7. Получение 1-(3-хлорпропил)-4,5,6,7-тетрадейтеро-2-этокси-бензимидазола (Соединение 16).

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, отверстием для ввода/выпуска азота и холодильником, загружали 9,2 г (55,3 ммоль, 1,0 экв.) Соединения 15, карбонат калия (15,3 г, 110,1 ммоль, 2,0 экв.), 1-бром-3-хлор-пропан (8,21 мл, 83,1 ммоль, 1,5 экв.) и 55 мл метилизобутилкетона (MIBK). Полученную суспензию нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 3 ч, пока ВЭЖХ анализ не показал, что реакция завершилась. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 36,8 мл воды и смесь перемешивали для растворения соли, затем фазы разделяли. Водный слой экстрагировали при помощи MIBK (1×36,8 мл), органические слои объеди-

няли, затем концентрировали с получением масла. К маслу добавляли МІВК (36,8 мл) и концентрировали снова. Эту процедуру повторяли до тех пор, пока <sup>1</sup>H ЯМР анализ не показал, что осталось <1 мол.% 1-бром-2-хлорпропана. Это масло затем использовали непосредственно на следующей стадии.

Пример 8. 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 0,5-л реактор с рубашкой, снабженный механической мешалкой, термопарой и холодильником, в атмосфере азота загружали 5-хлор-1-(4-пиперидил)-1H-бензимидазол-2(3H)-он (Соединение 14, 13,8 г, 54,9 ммоль, 1,0 экв.), йодид калия (9,1 г, 54,9 ммоль, 1,0 экв), бикарбонат калия (5,5 г, 54,9 ммоль, 1,0 экв.) и 60 мл воды. К этой перемешиваемой суспензии добавляли раствор 13,33 г (54,9 ммоль, 1,0 экв.) соединения 16 в 60 мл изопропанола. После нагревания до температуры кипения с обратным холодильником с температурой рубашки 105°C реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 18 ч, пока ВЭЖХ анализ не показал, что реакция завершилась. Добавляли дополнительно 30 мл воды и 30 мл изопропанола и кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 20 мин для растворения твердых веществ, затем к кипящей смеси добавляли 36 мл 4 М HCl (144 ммоль, 2,6 экв.). Кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 2 ч до завершения реакции удаления защиты. Все еще при кипячении с обратным холодильником смесь гасили до pH 11 раствором 12 М гидроксида натрия. Наблюдалось осаждение продукта, и реакцию завершали путем охлаждения смеси до 15°C и затем твердое вещество собирали вакуум-фильтрацией. Мокрую лепешку промывали водой (3×51 мл), затем сушили в вакууме с получением 20,37 г (86,3%) желаемого продукта с чистотой 94,5%. Чистоту можно повысить до >97% перекристаллизацией из DMSO/воды или растиранием в порошок с IPA/водой или MeOH/водой.

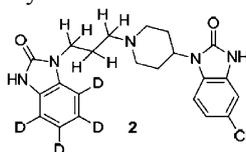
Пример 9. Сравнение дейтерированного и недейтерированного домперидона.

В этом примере сравнивали активность домперидона и d<sub>4</sub>-домперидона. Вкратце, экспозицию при пероральном введении домперидона и дейтерированного домперидона (d<sub>4</sub>-домперидона) оценивали у собак породы бигль после перорального введения суспензионных препаратов, содержащих домперидон или d<sub>4</sub>-домперидон и 0,5% метоцела, 0,2% полисорбата 80 и 0,72% молочной кислоты. Каждое соединение вводили перорально в дозе 3 мг/кг, 10 мг/кг и 40 мг/кг. Образцы крови собирали до 24 ч после введения дозы и концентрации домперидона в плазме определяли методом ЖХМС/МС. Фармакокинетические параметры определяли с использованием Phoenix WinNonlin (v7.0). См. фиг. 22A и 22B.

Варианты осуществления, показанные и описанные в описании изобретения, являются только конкретными вариантами, осуществленными авторами изобретения, которые являются специалистами в данной области техники, и никоим образом не являются ограничивающими. Поэтому возможны различные изменения, модификации или варианты этих вариантов осуществления без отклонения от сущности изобретения в объеме следующей формулы изобретения. Каждый из цитируемых ссылочных документов полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ облегчения гастроэзофагеального рефлюксного заболевания, функциональной диспепсии или тошноты и рвоты, ассоциированных с химиотерапией, у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, которое представляет собой d<sub>4</sub>-домперидон 2, или его фармацевтически приемлемой соли пациенту:



(d<sub>4</sub>-домперидон).

2. Способ по п.1, где дейтерированный домперидон вводят перорально, трансдермально, парентерально или с использованием комбинации этих путей введения.

3. Способ по п.2, где дейтерированный домперидон вводят перорально.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где терапевтически эффективное количество находится в пределах от 0,1 до 120 мг.

5. Способ по п.4, где терапевтически эффективное количество находится в пределах от 1 до 60 мг.

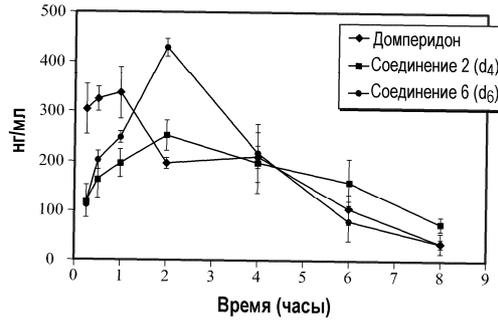
6. Способ по п.5, где терапевтически эффективное количество находится в пределах от 2,0 до 40 мг.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов для облегчения гастроэзофагеального рефлюксного заболевания.

8. Способ по любому из пп.1-6 для облегчения функциональной диспепсии.

9. Способ по любому из пп.1-6 для облегчения тошноты и рвоты, ассоциированных с химиотерапией.

Уровни в плазме эталона и аналогов  
доза, нормализованная к 10 мг/кг перорально у крысы

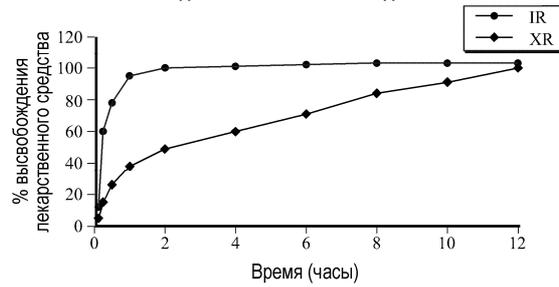


Фиг. 1А

10 мг/кг, перорально	Домперидон	Соединение 2 (d4)	Соединение 6 (d6)
$C_{max}$ , нг/мл	340 ± 51	254 ± 31	429 ± 21
$t_{max}$ , ч	0.7 ± 0.3	2 ± 0	2 ± 0
$AUC_{0-t}$ , нг*ч/мл	1732 ± 238	2042 ± 422	2291 ± 469
$AUC_{0-\infty}$ , нг*ч/мл	1482 ± 211	1456 ± 301	1633 ± 335
$t_{1/2}$ , ч	3.6 ± 0.6	3 ± 0.1	3.6 ± 0.3
Среднее ± SD, n=3	Доза, нормализованная к 10 мг/кг		

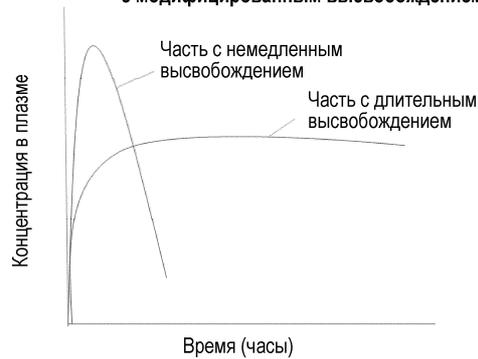
Фиг. 1В

Процент высвобождения лекарственного средства  
из частей лекарственной формы с немедленным и  
длительным высвобождением

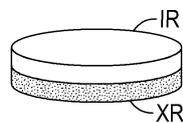


Фиг. 2

Смоделированный профиль в плазме  
флороглицинола из лекарственной формы  
с модифицированным высвобождением

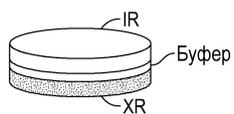


Фиг. 3

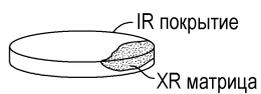


Фиг. 4

045546



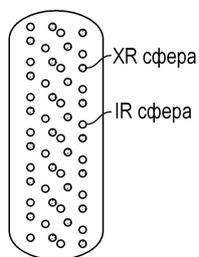
Фиг. 5



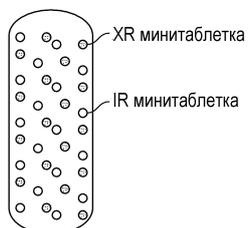
Фиг. 6



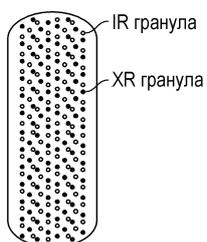
Фиг. 7



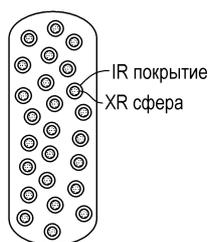
Фиг. 8



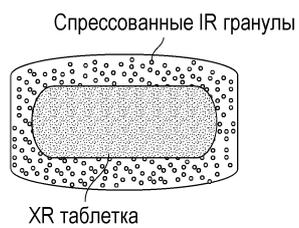
Фиг. 9



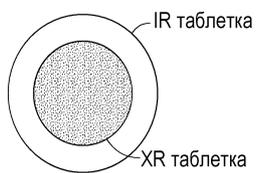
Фиг. 10



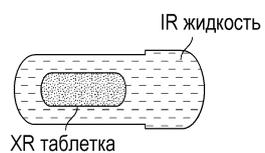
Фиг. 11



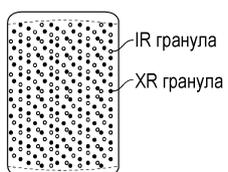
Фиг. 12



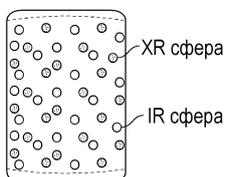
Фиг. 13



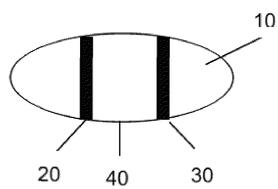
Фиг. 14



Фиг. 15

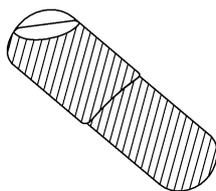


Фиг. 16

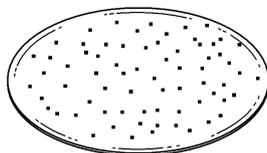


Фиг. 17

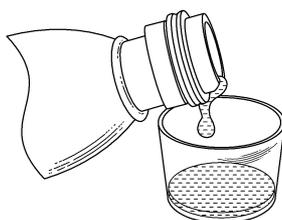




Фиг. 19



Фиг. 20



Фиг. 21

