

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047365**

(13) **B9**

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

- (15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.26
- (48) Дата публикации исправления
2024.10.04, Бюллетень №10'2024
- (45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.10
- (21) Номер заявки
202390005
- (22) Дата подачи заявки
2021.06.10
- (51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

**(54) ОСМОТИЧЕСКИЕ ДОЗИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ
ДЕУТЕТРАБЕНАЗИН, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

- (31) **63/037,369; 63/037,953; 63/044,451**
- (32) **2020.06.10; 2020.06.11; 2020.06.26**
- (33) **US**
- (43) **2023.03.28**
- (86) **PCT/US2021/036778**
- (87) **WO 2021/252741 2021.12.16**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АУСПЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**
- (72) Изобретатель:
**Шах Параг, Джоши Маянк, Паттанаек
Соумен, Пател Дивянг, Пандита
Сандип (US)**
- (74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)
- (56) WO-A2-2011019956
US-A-5082668
US-A1-2018263972
WO-A1-2017182916

-
- (57) Изобретение относится к осмотическим дозированным лекарственным формам, содержащим деутетрабеназин, для применения при лечении, например, гиперкинетических двигательных расстройств. При пероральном введении субъекту один раз в день дозированные лекарственные формы обеспечивают благоприятный фармакокинетический профиль активного агента, свидетельствующий об эффективном лечении в течение продолжительного периода времени.

047365
B9

047365
B9

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка является продолжением предварительных заявок на патент США №№ 63/037369, поданной 10 июня 2020 года, 63/037953, поданной 11 июня 2020 года, и 63/044451, поданной 26 июня 2020 года, полностью включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Область техники

Настоящее изобретение относится к осмотическим дозированным формам и способам применения таких дозированных форм для лечения гиперкинетических двигательных расстройств, являющихся следствием таких состояний, как болезнь Гентингтона, поздняя дискинезия, синдром Туретта, леводопаминдуцированная дискинезия и дискинезия при церебральном параличе.

Уровень техники

Деутетрабеназин, ((RR,SS)-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-ди(метокси-d₃)-3-(2-метилпропил)-2Н-бензо[а]хинолизин-2-он, представляет собой везикулярный переносчик моноаминов типа 2 (VMAT2). Биологически активные метаболиты, образующиеся из деутетрабеназина (альфа-дигидродеутетрабеназин [α -deuHTBZ] и бета-дигидродеутетрабеназин [β -deuHTBZ]), вместе идентифицируемые как "deuHTBZ", являются мощными ингибиторами связывания VMAT2. Деутетрабеназин показывает имеет период полувыведения своих активных метаболитов по сравнению с тетрабеназином (например, патент США № 8524733).

Деутетрабеназин одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США под торговой маркой AUSTEDO® для лечения хорей (непроизвольных мышечных движений), связанной с болезнью Гентингтона (HD), и для лечения поздней дискинезии (TD) у взрослых. Лекарственные формы AUSTEDO® вводят перорально дважды в день (bid) для общей суточной дозы деутетрабеназина 12 мг или выше.

Одним из факторов, влияющих на всасывание вводимых перорально лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте, является скорость высвобождения лекарственного средства из лекарственной формы. Скорость высвобождения лекарственного средства для пероральных лекарственных форм обычно измеряют как скорость растворения *in vitro*, т.е. количество лекарственного средства, высвобождаемого из лекарственной формы в единицу времени, например, в системе, одобренной FDA.

Такие системы включают, например, аппараты для растворения I и II фармакопее Соединенных Штатов (USP).

Терапевтическим окном лекарственного средства является период времени, когда концентрация лекарственного средства в плазме находится в пределах терапевтически эффективного диапазона концентрации лекарственного средства в плазме. Однако, поскольку концентрация лекарственного средства в плазме со временем снижается, необходимо вводить несколько доз лекарственной формы с соответствующими интервалами, чтобы гарантировать, что концентрация лекарственного средства в плазме остается в пределах или снова повышается до терапевтического окна. Однако в то же время существует необходимость избегать или минимизировать концентрации лекарства в плазме, которые приводят к нежелательным побочным эффектам.

Несколько дозированных лекарственных форм, включающих деутетрабеназин, раскрыты в патенте США № 9 296 739. Лекарственная форма, которая может контролируемо доставлять деутетрабеназин в течение длительного периода времени, сделала бы возможной более выгодную схему приема, например, схему, которая допускала бы введение один раз в день (qd), сохраняя в то же время лечебные эффекты, реализуемые в настоящее время AUSTEDO®. Существует потребность в таких альтернативных лекарственных формах.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к осмотическим дозированным формам для однократного ежедневного введения деутетрабеназина субъекту, нуждающемуся в этом, включающим

а) сердцевину таблетки, включающую активный слой, включающий некоторое количество микро-частиц деутетрабеназина, и выталкивающий слой;

б) полупроницаемый слой, окружающий сердцевину таблетки; и

с) выпускное отверстие, проходящее через полупроницаемый слой в сердцевину таблетки.

В настоящем изобретении также раскрываются способы лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, включающие введение субъекту один раз в день осмотической дозированной формы, раскрытой в настоящем описании.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приводится иллюстрация осмотической дозированной формы в поперечном сечении.

На фиг. 2а и фиг. 2б приводятся блок-схемы общих производственных процессов для осмотических дозированных форм согласно настоящему изобретению.

На фиг. 3а и фиг. 3б приводятся графики, показывающие концентрацию (пг/мл) деутетрабеназина в зависимости от времени (часы, "час") у субъектов, которым вводили 12-мг таблетку AUSTEDO® дважды в день (bid) ("R") или осмотическую дозированную форму, содержащую 24 мг деутетрабеназина один раз в день (qd) ("T2A"). Фиг. 3а показывает прямую шкалу для средней концентрации, а на фиг. 3б показана

логарифмическая шкала для средней концентрации.

Фиг. 4а и фиг. 4б представляют собой графики, показывающие концентрацию (пг/мл) α - и β -deuHTBZ (общее количество deuHTBZ) в зависимости от времени (часы, "час") у субъектов, получавших 12-мг таблетку AUSTEDO® дважды в день (bid) ("R") или осмотическую дозированную форму, содержащую 24 мг деутетрабеназина, один раз в день (qd) ("T2A"). Фиг. 4а показывает прямую шкалу для средней концентрации, а на фиг. 4б показана логарифмическая шкала для средней концентрации.

Подробное описание изобретения

Предмет настоящего изобретения можно легче понять, обратившись к следующему далее подробному описанию, которое является частью настоящего изобретения. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными способами, условиями или параметрами, описанными и/или представленными в настоящем описании, и что терминология, используемая в настоящем изобретении, предназначена только для описания определенных воплощений как примеров и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

Если в настоящем описании не определено иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, будут иметь значения, которые обычно имеет в виду специалист в данной области техники. Кроме того, если контекст не требует иного, термины в единственном числе будут включать множественное число, и термины во множественном числе будут включать единственное число.

Как указано выше и на протяжении всего описания, следующие термины и аббревиатуры, если не указано иное, следует понимать как имеющие указанные далее значения.

В настоящем описании формы единственного числа включают и множественное число, а ссылка на определенное численное значение включает по меньшей мере указанное конкретное значение, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" является ссылкой на одно или несколько таких соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее. Термин "множество", используемый в настоящем описании, означает более одного. Когда приводится диапазон величин, другое воплощение включает в себя от одной определенной и/или до другой определенной величины. Подобным образом, когда величины приводятся как приближенные с использованием предшествующего слова "примерно", подразумевается, что конкретная величина соответствует другому воплощению. Все диапазоны являются включающими в себя определенные значения и комбинируемые.

Используемые в настоящем описании термины "соединение", "лекарственное средство", "фармакологически активный агент", "активный агент" или "медикамент" являются взаимозаменяемыми для обозначения соединения или соединений или композиции вещества, которые при введении субъекту (человеку или животному) вызывают желательный фармакологический и/или физиологический эффект путем местного и/или системного действия. Активным агентом предпочтительно является деутетрабеназин, как раскрывается в настоящем изобретении.

Используемый в настоящем описании термин "дозированная форма" относится к лекарственному средству, имеющему осмотические свойства и способному высвобождать активный агент в течение продолжительного периода времени, например, дозированная форма высвобождает не более 60 мас.% активного агента, содержащегося в дозированной форме, в течение 8 ч после введения. Активным агентом предпочтительно является деутетрабеназин, как раскрывается в настоящем изобретении.

Используемый в настоящем описании термин "лекарственная форма" ("лекарственный состав") относится к раствору или суспензии лекарственного средства, необязательно с эксципиентами, образующим *in situ* в водной среде лекарственную форму. Активным агентом предпочтительно является деутетрабеназин, как раскрывается в настоящем изобретении.

Термины "выпускное отверстие (выпуск)" или "выходное отверстие (выход)", используемые взаимозаменяемо, относятся к средствам и способам, подходящим для выхода лекарственного средства или лекарственной композиции из сердцевины лекарственной формы, например, к любому отверстию, проходу, каналу или подобному отверстию, через которое лекарственное средство или лекарственная композиция, находящаяся в сердцевине лекарственной формы, может выйти из нее. Другие понятия с тем же смыслом включают, например, средства для выхода, отверстие или прорезь для выхода.

Используемые в настоящем описании термины "лечение" или "терапия" (а также их различные производные) включают превентивное (например, профилактическое), лечебное или паллиативное лечение. Используемый в настоящем описании термин "лечение" включает облегчение или уменьшение по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Такое состояние, заболевание или расстройство может относиться к гиперкинетическому двигательному расстройству, такому как, но без ограничения, болезнь Гентингтона, поздняя дискинезия, синдром Туретта, дистония, дискинезия при церебральном параличе и леводопаминдуцированная дискинезия при болезни Паркинсона.

Термин "введение" означает предоставление пациенту фармацевтической композиции или дозированной формы (используются в настоящем описании взаимозаменяемо), раскрытой в настоящем описании.

Термины "субъект", "индивидуум" и "пациент" используются в настоящем описании взаимозаменяемо и относятся к человеку, которому предоставляется лечение, включая профилактическое лечение, с помощью дозированной формы, раскрытой в настоящем описании.

"Фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или эксципиентам, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для контакта с тканями человека без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемных осложнений, сопоставимых с разумным соотношением польза/риск.

Раскрытые в настоящем описании дозированные формы могут включать "производные" некоторых материалов или ингредиентов лекарственных форм, такие как производные целлюлозы или крахмала. Используемый в настоящем описании термин "производное" материала может относиться к синтетическому или полусинтетическому продукту из такого материала. Например, в случае целлюлозы термин "производное" может относиться к полусинтетическим продуктам из целлюлозы, таким как целлофан, вискоза и ацетат целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы.

"Микрочастицы" относятся к частицам, например частицам деутетрабеназина, размером (т.е. диаметром) меньше 1 мм. В одном воплощении медианный диаметр (D_{50}) микрочастиц составляет от примерно 0,05 до примерно 100 мкм. В другом воплощении D_{50} микрочастиц составляет от примерно 0,05 до примерно 50 мкм. В другом воплощении D_{50} микрочастиц составляет от примерно 1 мкм до примерно 30 мкм, или примерно 1 мкм - примерно 25 мкм, или примерно 5 мкм - примерно 30 мкм, или примерно 1 мкм - примерно 20 мкм, или примерно 5 мкм - примерно 25 мкм, или примерно 10 мкм - примерно 20 мкм. В одном воплощении микрочастицы деутетрабеназина имеют распределение частиц по размерам от примерно 1 мкм до примерно 30 мкм в диаметре. В другом воплощении микрочастицы деутетрабеназина имеют D_{90} 15 мкм (т.е. 90% частиц имеют диаметр меньше или равный 15 мкм). В другом воплощении микрочастицы деутетрабеназина имеют D_{50} 10 мкм (т.е. 50% частиц имеют диаметр больше 10 мкм и 50% частиц имеют диаметр меньше или равный 10 мкм). В еще одном воплощении микрочастицы деутетрабеназина имеют D_{10} 3 мкм (т.е. 10% частиц имеют диаметр меньше 3 мкм).

Термины D_{90} , D_{50} или D_{10} хорошо известны в технике. Распределение микрочастиц по размерам (т.е. диаметры) специалист в данной области техники может определить с использованием обычных методов, например, динамического или статического рассеяния света водной дисперсией композиции микрочастиц. Величины D_{90} и D_{10} , как и величину D_{50} , можно вычислить из распределения микрочастиц по размерам.

Осмотические дозированные формы, как правило, используют осмотическое давление для создания движущей силы для всасывания жидкости, например, из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в полость, образованную по меньшей мере частично, полупроницаемой стенкой, слоем или мембраной, которые обеспечивают свободную диффузию жидкости, но не лекарственного средства или осмотического(их) агента(ов), если он(и) присутствует(ют). Постоянная скорость высвобождения лекарственного средства может быть достигнута путем проектирования системы для обеспечения относительно постоянного осмотического давления и наличия подходящих средств выхода для высвобождения лекарственного состава со скоростью, которая соответствует скорости всасывания жидкости в результате относительно постоянного осмотического давления. Без ограничения теорией, осмотические системы могут работать независимо от pH и, таким образом, работа продолжается с осмотически определенной скоростью в течение протяженного периода времени, даже когда дозированная форма проходит через ЖКТ и сталкивается с различными микроокружениями, имеющими значительно отличающиеся значения pH.

Пример одного типа осмотического устройства включает два составляющих слоя внутри компартамента (в настоящем описании называемым сердцевинной, причем оба термина используются взаимозаменяемо), образованного полупроницаемой стенкой. Один составляющий слой (называемый в настоящем описании активным слоем) включает лекарственное средство (т.е. деутетрабеназин) в смеси с эксципиентом(ами), и второй составляющий слой (называемый в настоящем описании выталкивающим слоем) включает осмотически активный(е) агент(ы), необязательно в смеси с эксципиентами, но не содержит лекарственное средство. Такая сердцевина дополнительно покрыта полупроницаемой стенкой, которая допускает поступление в сердцевину водной жидкости, т.е. из системы ЖКТ. Без ограничения теорией, когда жидкость всасывается в дозированную форму, активный слой образует лекарственную композицию, и осмотический(е) агент(ы) в выталкивающем слое набухает(ют) и давит(ят) на лекарственную композицию, посредством этого облегчая высвобождение лекарственной композиции, по существу, с постоянной скоростью. См., например, патенты США №№ 4 327 725, 4 612 008, 4 783 337 и 5 082 688, хотя эффективность дозированных лекарственных форм с постоянным высвобождением доказана для многих различных методов медикаментозной терапии, существуют клинические ситуации, когда они не вполне удовлетворительные. Замечено, что у некоторых пациентов терапевтическая эффективность лекарственного средства снижается ниже терапевтически эффективного порога до окончания желательного периода терапии, несмотря на поддержание, по существу, постоянного высвобождения лекарственного средства, что могло бы, как ожидалось, обеспечить постоянную эффективность.

Неожиданно обнаружено, что можно получить пероральные дозированные лекарственные формы, включающие деутетрабеназин, которые демонстрируют желательную скорость высвобождения и, следо-

вательно, желательный фармакокинетический профиль в течение продолжительного времени. В некоторых воплощениях раскрытые осмотические дозированные лекарственные формы обеспечивают фармакокинетический профиль при пероральном введении субъекту один раз в день (qd), который сопоставим, например, биоэквивалентен, профилю лекарственных форм AUSTEDO®, вводимых дважды в день (bid). В некоторых воплощениях осмотические дозированные лекарственные формы обеспечивают *in vivo* профиль общего deуНТВЗ в плазме в стационарном состоянии, который включает среднюю AUC_{0-24} примерно 410000-800000 ч·пг/мл, и среднюю C_{max} менее примерно 40000 пг/мл.

Осмотические дозированные лекарственные формы по настоящему изобретению включают сердцевину таблетки, содержащую по меньшей мере выталкивающий слой и активный слой, причем активный слой включает деутетрабеназин и один или несколько эксципиентов для образования лекарственной композиции при гидратации, и причем выталкивающий слой включает по меньшей мере один осмотический агент и один или несколько эксципиентов. Как выталкивающий слой, так и активный слой содержатся в сердцевине таблетки, по меньшей мере частично окруженной полупроницаемым слоем, имеющим выходное отверстие, которое функционирует как средство для выхода (для высвобождения) лекарственной композиции из сердцевины таблетки. В некоторых воплощениях два слоя спрессованы в двухслойную сердцевину таблетки, окруженную полупроницаемой мембраной и также имеющую подходящее отверстие для высвобождения через него лекарственного средства.

Раскрытое в настоящем описании воплощение пероральной осмотической дозированной формы показано в поперечном разрезе на фиг. 1. Компоненты изображены без соблюдения масштаба. Лекарственная форма (2) включает двухслойную сердцевину таблетки. Сердцевина включает активный слой (4), содержащий лекарственное средство, например деутетрабеназин, и один или несколько эксципиентов активного слоя, и выталкивающий слой (6), содержащий по меньшей мере один осмотический агент вместе с одним или несколькими эксципиентами выталкивающего слоя. По меньшей мере часть активного слоя образует лекарственную композицию при воздействии водной среды. Подходящие эксципиенты активного слоя и выталкивающего слоя известны в данной области техники и включают разбавители, носители, связующие вещества, наполнители, регулирующие высвобождение агенты и вспомогательные средства для обработки. Полупроницаемая мембрана (8) окружает двухслойную сердцевину таблетки, и имеется выпускное отверстие (10) подходящего размера, которое проходит от полупроницаемой мембраны в активный слой (4), что позволяет высвободить лекарственную композицию из сердцевины таблетки. Как изображено, дозированная форма может быть спрессована в продольном направлении, и выпускное отверстие (10) присутствует на стороне дозированной формы, включающей активный слой. В других воплощениях дозированная форма прессуется вдоль боковой оси, и выпускное отверстие присутствует на одном конце дозированной формы. Во всех воплощениях может присутствовать более одного выпускного отверстия. Благодаря взаимодействию компонентов осмотической дозированной формы и в присутствии водной среды лекарственная композиция высвобождается из активного слоя через выходное отверстие с желательной скоростью высвобождения в течение длительного времени. Хотя на фиг. 1 это не показано, при желании также можно предусмотреть необязательный слой с немедленным высвобождением (покрытие с немедленным высвобождением), внешний по отношению к полупроницаемому слою, включающий дополнительное лекарственное средство (т.е. микрочастицы деутетрабеназина), как раскрыто в настоящем описании в другом разделе.

В одном воплощении изобретение относится к осмотической дозированной лекарственной форме для однократного ежедневного введения нуждающемуся в этом субъекту, включающей

- a) сердцевину таблетки, включающую активный слой, включающий некоторое количество микрочастиц деутетрабеназина, и выталкивающий слой;
- b) полупроницаемый слой, окружающий сердцевину таблетки; и
- c) выпускное отверстие в полупроницаемом слое, проходящее до сердцевины таблетки.

Активный слой, содержащийся в сердцевине таблетки, включает деутетрабеназин и фармацевтически приемлемые эксципиенты активного слоя. В предпочтительных воплощениях деутетрабеназин представляет собой микрочастицы деутетрабеназина. Микрочастицы деутетрабеназина могут присутствовать в активном слое в количестве примерно 2-20 мас.% (т.е. примерно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%), (мас.%/мас.%) относительно общей массы активного слоя.

В конкретном воплощении эксципиент активного слоя включает агент, регулирующий высвобождение активного слоя. В одном воплощении изобретения регулирующий высвобождение агент активного слоя имеет вязкость примерно 50-150 мПа·с. В другом конкретном воплощении регулирующий высвобождение агент активного слоя, имеет вязкость примерно 55-90 мПа·с. В предпочтительном воплощении регулирующий высвобождение агент активного слоя, включает полиоксиэтиленовый полимер, ионный гидрогель, гидрофильный полимер, гидрофобный полимер или их любую смесь. В другом воплощении регулирующий высвобождение агент активного слоя включает полиоксиэтиленовый полимер, который представляет собой полиэтиленоксид. В еще одном воплощении полиэтиленоксид в активном слое имеет среднюю молекулярную массу 100000 дальтон - 500000 дальтон. В некоторых воплощениях полиэтилен-

ноксид в активном слое имеет среднюю молекулярную массу примерно 200000 дальтон.

В другом воплощении агент, регулирующий высвобождение активного слоя, присутствует в активном слое в количестве примерно 60 мас.% - примерно 98 мас.% относительно общей массы активного слоя. В одном конкретном воплощении агент, регулирующий высвобождение активного слоя, присутствует в активном слое в количестве примерно 70 мас.% - примерно 85 мас.% относительно общей массы активного слоя. В одном конкретном воплощении агент, регулирующий высвобождение активного слоя, присутствует в активном слое в количестве примерно 80 мас.% - примерно 90 мас.% относительно общей массы активного слоя. В одном конкретном воплощении агент, регулирующий высвобождение активного слоя, присутствует в активном слое в количестве примерно 85 мас.% - примерно 95 мас.% относительно общей массы активного слоя.

В одном воплощении массовое соотношение в активном слое количества микрочастиц деутетрабеназина и количества агента, регулирующего высвобождение активного слоя, составляет 2:3-1:50. В одном конкретном воплощении массовое соотношение в активном слое количества микрочастиц деутетрабеназина и количества агента, регулирующего высвобождение активного слоя, составляет 2:5-1:5. В одном конкретном воплощении массовое соотношение в активном слое количества микрочастиц деутетрабеназина и количества агента, регулирующего высвобождение активного слоя, составляет 1:4-1:9. В одном конкретном воплощении массовое соотношение в активном слое количества микрочастиц деутетрабеназина и количества агента, регулирующего высвобождение активного слоя, составляет 1:5-1:19. В одном конкретном воплощении массовое соотношение в активном слое количества микрочастиц деутетрабеназина и количества агента, регулирующего высвобождение активного слоя, составляет 1:5-1:10. В одном конкретном воплощении массовое соотношение в активном слое количества микрочастиц деутетрабеназина и количества агента, регулирующего высвобождение активного слоя, составляет 1:5-1:7. В одном конкретном воплощении массовое соотношение в активном слое количества микрочастиц деутетрабеназина и количества агента, регулирующего высвобождение активного слоя, составляет 1:12-1:15. В одном конкретном воплощении массовое соотношение в активном слое количества микрочастиц деутетрабеназина и количества агента, регулирующего высвобождение активного слоя, составляет 1:20-1:30.

Необязательные эксципиенты в активном слое включают антиоксиданты, связующие вещества, лубриканты, красители и т.п. Такие эксципиенты хорошо известны среди специалистов в данной области техники. В некоторых воплощениях активный слой включает микрочастицы деутетрабеназина, эксципиент активного слоя и, необязательно, один или несколько компонентов из антиоксиданта, связующего вещества, лубриканта, красителя или их любой комбинации.

В одном воплощении активный слой также включает по меньшей мере один антиоксидант активного слоя. Предпочтительно антиоксидант активного слоя включает (третичный бутил)-4-метоксифенол (смесь 2- и 3-изомеров), 2,6-ди(трет-бутил)-п-крезол, пропилгаллат, 6-этокси-1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин (этоксиквин), нордигидрогваяретовую кислоту (NDGA), бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол или их любую смесь. В одном конкретном воплощении активный слой включает смесь бутилированного гидроксианизола и бутилированного гидрокситолуола. В одном воплощении антиоксидант активного слоя может присутствовать в активном слое в количестве примерно 0,001-1 мас.% относительно общей массы активного слоя.

В одном воплощении активный слой также включает связующее вещество активного слоя. В воплощении связующее вещество активного слоя включает гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), крахмал, желатин, агар, натуральные и синтетические камеди и их любую смесь. В другом воплощении связующее вещество активного слоя включает гипромеллозу. В одном воплощении связующее вещество активного слоя может присутствовать в активном слое в количестве примерно 2 мас.% - примерно 20 мас.% относительно общей массы активного слоя.

В одном воплощении активный слой также включает один или несколько фармацевтически приемлемых лубрикантов. Подходящие лубриканты включают, без ограничения, тальк, крахмал, стеарат цинка, стеарат алюминия, стеарат магния, стеарат кальция, борную кислоту, хлорид натрия, парафин, стеариновую кислоту, низкоплавкие воски, гидрогенизированные растительные масла и эфиры насыщенных жирных кислот. В конкретном воплощении один или несколько лубрикантов могут присутствовать в активном слое в количестве примерно 0,001 мас.% - примерно 0,2 мас.% относительно общей массы активного слоя.

В воплощении активный слой включает микрочастицы деутетрабеназина и агент, регулирующий высвобождение активного слоя, имеющий вязкость примерно 55-90 мПа·с. В некоторых воплощениях агент, регулирующий высвобождение активного слоя, включает полиэтиленоксид. В другом воплощении активный слой включает микрочастицы деутетрабеназина, полиэтиленоксид и также включает бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гипромеллозу и стеарат магния.

Выталкивающий слой, содержащийся в сердцевине таблетки, включает осмотический агент, который, без связи с теорией, действует как агент, притягивающий жидкость, и набухает, когда подвергается воздействию водной среды, и давит на активный слой, облегчая высвобождение лекарственной композиции из дозированной лекарственной формы во внешнюю среду. Осмотический агент определяется, например, как нелетучий компонент, который обычно растворяется в воде и создает осмотический гради-

ент, тем самым создавая возможность осмотического притока воды. Вещества, которые подпадают под категорию осмотических агентов, включают неорганические соли или углеводы. Неограничивающие примеры осмотических агентов хорошо известны в технике и включают сульфат магния, хлорид магния, сульфат калия, хлорид натрия, сульфат натрия, сульфат лития, фосфат натрия, фосфат калия, d-маннит, сорбит, инозит, мочевины, сукцинат магния, винную кислоту, рафинозу и различные моносахариды, олигосахариды и полисахариды, такие как сахароза, глюкоза, лактоза, фруктоза и декстран, а также смеси любого из этих различных веществ.

В одном воплощении осмотический агент присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 5 мас.% - примерно 50 мас.% относительно общей массы лекарственной формы. В воплощении осмотический агент присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 5 мас.% - примерно 20 мас.% относительно общей массы лекарственной формы. В другом воплощении осмотический агент присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 8 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

В одном воплощении осмотический агент присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 20 мас.% - примерно 40 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя. В воплощении осмотический агент составляет примерно 30 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

Выталкивающий слой также включает один или несколько эксципиентов, таких как агент, регулирующий высвобождение. В одном воплощении выталкивающий слой включает осмотический агент и регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя. Регулирующие высвобождение агенты слоя включают полимеры, обеспечивающие набухающую матрицу при контакте с водой. В одном воплощении регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя имеет вязкость примерно 5500-7500 мПа·с.

Примеры регулирующего высвобождения агента выталкивающего слоя включают полиоксиэтиленовые полимеры, ионные гидрогели, гидрофильные полимеры, гидрофобные полимеры и их любую смесь. В одном воплощении регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя включает полиоксиэтиленовый полимер, который представляет собой полиэтиленоксид. В другом воплощении полиэтиленоксид в выталкивающем слое имеет среднюю молекулярную массу 1000000 дальтон - 7000000 дальтон. В еще одном воплощении полиэтиленоксид в выталкивающем слое имеет среднюю молекулярную массу 5000000 дальтон.

В одном воплощении регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 50 мас.% - примерно 80 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя. В другом воплощении регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 60 мас.% - примерно 70 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

В одном воплощении массовое соотношение осмотического агента и регулирующего высвобождение агента выталкивающего слоя в выталкивающем слое составляет 1:2-1:3,5 или примерно 1:2-1:2,5.

Выталкивающий слой необязательно также содержит другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, например, для стабилизации слоя, обеспечивающие цвет для ориентации таблетки, или подобные. Примеры эксципиентов включают связующие вещества, красители и лубриканты, и подходящие примеры таких типов эксципиентов хорошо известны специалистам в данной области техники.

В одном воплощении выталкивающий слой также включает связующее вещество выталкивающего слоя. Связующее вещество выталкивающего слоя можно выбрать из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), крахмала, желатина, агара, натуральных и синтетических камедей и их любой смеси. Предпочтительно связующим веществом выталкивающего слоя является гипромеллоза. В одном воплощении связующее вещество выталкивающего слоя присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 2 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя. В другом воплощении связующее вещество выталкивающего слоя присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 3 мас.% - примерно 6 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

Лубриканты в выталкивающем слое могут включать любой из иллюстративных материалов, описанных выше, соединенный с активным слоем. Выталкивающий слой может также включать разрыхлитель, такой как перекрестно-сшитый поливинилпирролидон, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, смектитовую глину (например, алюмосиликат магния, такой как Veegum®), бентонит и мякоть цитрусовых. Также может быть желательным включить стабилизаторы для лекарственного средства. Они включают, без ограничения, бисульфит натрия и гистидин HCl.

В одном конкретном воплощении выталкивающий слой включает хлорид натрия, полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу, краситель и стеарат магния.

Осмотические дозированные лекарственные формы по настоящему изобретению включают полупроницаемый слой, который окружает сердцевину таблетки, посредством чего обеспечивается приток жидкости из внешней жидкой среды (например, желудочно-кишечного тракта субъекта) в сердцевину таблетки с предотвращением в то же время вытекания лекарственного средства из сердцевины. Полупроницаемый слой предпочтительно формируется из материала, который не оказывает неблагоприятного воздействия на пациента и является проницаемым для внешней жидкости, такой как вода и биологиче-

ские жидкости. Селективно проницаемые материалы, образующие полупроницаемый слой, нерастворимы в жидкостях организма и не поддаются эрозии или являются биоэродируемыми после предварительного заданного периода с биоэрозией, соответствующей окончанию периода высвобождения дозированной лекарственной формы. Используемые в настоящем описании термины "полупроницаемый слой", "полупроницаемая стенка" и "полупроницаемая мембрана" являются взаимозаменяемыми.

Как правило, полупроницаемые материалы, применимые для формирования полупроницаемого слоя, могут иметь проницаемость для жидкости 10^{-5} - 10^{-1} (куб.см.мил/см².час.атм) (cc mil/cm² hr atm), выраженную в расчете на атмосферу различия гидростатического или осмотического давления на сторонах стенки при температуре использования. Подходящие материалы в данной области техники известны, см., например, пат. США №№ 3845770 и 3916899.

Типичные материалы, применимые для формирования полупроницаемого слоя, включают материалы, известные из уровня техники, включая ацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, ацетатный агар, триацетат амилозы, ацетат из бета-глюкана, диацетат целлюлозы, диметилацеталь ацетальдегида, ацетат этилкарбамат целлюлозы, полиамиды, полиуретан, сульфированные полистиролы, фталат ацетат целлюлозы, ацетат метилкарбамат целлюлозы, сукцинат ацетат целлюлозы, диметиламиноацетат ацетат целлюлозы, этилкарбамат ацетат целлюлозы, ацетат-хлорацетат целлюлозы, дипальмитат целлюлозы, диоктаноат целлюлозы, дикаприлат целлюлозы, дипентанлат целлюлозы, валерат-ацетат целлюлозы, сукцинат ацетат целлюлозы, сукцинат пропионат целлюлозы, метилцеллюлозу, п-толуолсульфонат ацетат целлюлозы, бутират ацетат целлюлозы, селективно проницаемые полимеры, образованные совместным осаждением поликатиона и полианиона, описанные в патентах США №№ 3173876, 3276586, 3541005, 3541006 и 3546142.

В одном воплощении полупроницаемый слой включает водорастворимые полимеры или нерастворимые в воде полимеры, включая ацетат целлюлозы, диацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, пропионат целлюлозы, бутират ацетат целлюлозы; эфиры целлюлозы, включая этилцеллюлозу, ацетатный агар, триацетат амилозы, ацетат из бета-глюкана, сополимеры простого поливинилметилового эфира, полиортоэфиры, полиацетали и селективно проницаемые производные полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты и их любую смесь. Ацетат целлюлозы включает полимеры ацетата целлюлозы (например, Eudragit®). В одном воплощении полупроницаемый слой включает нерастворимый в воде полимер, который присутствует в количестве примерно 80 мас.% - примерно 99,9 мас.% относительно массы полупроницаемого слоя. В другом воплощении нерастворимый в воде полимер составляет примерно 85 мас.% - примерно 95 мас.% относительно массы полупроницаемого слоя. Предпочтительно полупроницаемый слой включает нерастворимый в воде полимер, который представляет собой ацетат целлюлозы, включающий примерно 32-40% ацетильных групп.

Полупроницаемый слой также может включать вспенивающий агент или "порообразователь". Вспенивающие агенты включают биосовместимые материалы, которые при контакте с жидкостями организма растворяются, диспергируются или разлагаются с образованием пор или каналов в материале полупроницаемого слоя. Как правило, в качестве порообразователей можно удобно использовать водорастворимые органические и неорганические материалы, такие как сахара (например, сахароза, декстроза), водорастворимые соли (например, хлорид натрия, фосфат натрия, хлорид калия и карбонат натрия), водорастворимые растворители, такие как N-метил-2-пирролидон и полиэтиленгликоль, и водорастворимые полимеры, (например, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и т.п.). В одном воплощении полупроницаемый слой включает, кроме водорастворимого полимера или нерастворимого в воде полимера, вспенивающий агент, который выбирают из водорастворимых сахаров, водорастворимых солей, водорастворимых растворителей и водорастворимых полимеров или их любой смеси. В конкретном воплощении вспенивающий агент представляет собой водорастворимый растворитель, которым является полиэтиленгликоль. В одном воплощении вспенивающий агент включает примерно 0,1 мас.% - примерно 20 мас.% полупроницаемого слоя. Предпочтительно вспенивающий агент включает примерно 8 мас.% - примерно 15 мас.% полупроницаемого слоя. В одном воплощении массовое соотношение полупроницаемого слоя и сердцевины таблетки составляет 1:8-1:10.

В одном конкретном воплощении полупроницаемый слой включает ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль.

Лекарственные дозированные формы по настоящему изобретению включают выпускное(ые) отверстие(я) независимо от или в дополнение к вспенивающему агенту. Выпускное отверстие находится внутри полупроницаемого слоя и проходит от поверхности к полупроницаемому слою в сердцевину таблетки, обеспечивая средство для выхода лекарственной композиции и активного слоя в сердцевину таблетки в окружающую среду, внешнюю по отношению к дозированной лекарственной форме. Выходное(ые) отверстие(я) формируется(ются) любыми известными в технике способами, включая механическое сверление, лазерное сверление, разрушение разрушаемого элемента, экстрагирование, растворение, разрыв или выщелачивание. Например, выпускное(ые) отверстие(я) можно сформировать механическим или термическим способом после нанесения покрытия или с помощью луча света (например, лазера), пучка частиц или другого источника высокой энергии, или можно сформировать in situ путем разрушения небольшой части покрытия. Такой разрыв можно регулировать путем преднамеренного включения в по-

крытие относительно небольшого слабого участка. Выходное(ые) отверстие(я) также можно сформировать *in situ* путем эрозии пробки из водорастворимого материала или разрыва более тонкой части покрытия над углублением в сердцевине. Выходное(ые) отверстие(я) можно сформировать путем нанесения покрытия на сердцевину таким образом, что один или несколько небольших участков остаются непокрытыми. Кроме того, выходное(ые) отверстие(я) может (могут) представлять собой большое количество отверстий или пор, которые могут образовываться во время нанесения покрытия. Выходное(ые) отверстие(я) может (могут) представлять собой пору, образованную путем выщелачивания сорбита, лактозы или подобного из стенки или слоя, как описано в патенте США № 4200098. В этом патенте раскрываются поры при пористости контролируемой величины, образованные путем растворения, экстрагирования или выщелачивания материала из стенки, например, сорбита из ацетата целлюлозы. Предпочтительной формой лазерного сверления является использование импульсного лазера, который постепенно удаляет материал из полупроницаемого слоя на желательную глубину для формирования выходного отверстия. В определенных воплощениях отверстие или множество отверстий можно сформировать, например, путем выщелачивания компонента, выбранного из группы, состоящей из сорбита, лактозы, фруктозы, глюкозы, маннозы, галактозы, талозы, хлорида натрия, хлорида калия, цитрата натрия и маннита, для обеспечения размера выходного отверстия для равномерного высвобождения. Средство для выхода для равномерного дозированного высвобождения лекарственной композиции из дозированной лекарственной формы может иметь любую форму, такую как круглая, треугольная, квадратная, эллиптическая и т.п. Осмотическая дозированная лекарственная форма может быть изготовлена с одним или несколькими выходными отверстиями, расположенными на расстоянии друг от друга, или с одной или несколькими поверхностями осмотической дозированной формы. Такие выходы и оборудование для формирования таких выходов раскрыты, например, в патентах США №№ 3916899 и 4088864.

В одном воплощении выпускное отверстие имеет диаметр от примерно 0,1 мм до примерно 1 мм. В другом воплощении выпускное отверстие имеет диаметр от примерно 0,4 мм до примерно 0,8 мм.

В некоторых воплощениях дозированная лекарственная форма также включает одно или несколько изолирующих покрытий, например, для того, чтобы гарантировать целостность одной или нескольких субчастей дозированных лекарственных форм по настоящему изобретению. В одном воплощении сердцевина таблетки включает изолирующее покрытие, непосредственно простирающееся поверх сердцевины таблетки. Например, изолирующее покрытие сердцевины таблетки можно нанести на другую поверхность спрессованной слоистой таблетки до нанесения полупроницаемого слоя. В некоторых воплощениях сердцевина таблетки включает полупроницаемый слой, непосредственно внешний по отношению к сердцевине таблетки, и изолирующее покрытие, непосредственно внешнее по отношению к полупроницаемому слою. Например, изолирующее покрытие полупроницаемого слоя можно нанести на другую поверхность дозированной лекарственной формы после нанесения полупроницаемой мембраны на сердцевину таблетки. Материалы изолирующего покрытия могут включать связующие вещества нескольких типов которых раскрываются выше. В воплощениях, включающих изолирующее покрытие между сердцевиной и непосредственно поверх полупроницаемой мембраны, выпускное отверстие будет проходить от поверхности до изолирующего покрытия через все слои и в сердцевину.

В одном воплощении изолирующее покрытие сердцевины таблетки наносят на поверхность сердцевины таблетки.

В одном воплощении изолирующее покрытие полупроницаемого слоя наносят на поверхность полупроницаемого слоя.

В одном воплощении изолирующее покрытие сердцевины таблетки и/или изолирующее покрытие полупроницаемого слоя включает связующее вещество, которое можно выбрать из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), крахмала, желатина, агара, натуральных и синтетических камедей и их любой смеси. В другом воплощении связующим веществом изолирующего покрытия сердцевины таблетки и/или изолирующего покрытия полупроницаемого слоя является гипромеллоза.

В одном воплощении общее количество связующего вещества в дозированной лекарственной форме составляет от примерно 0 до примерно 20 мас.% относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В другом воплощении общее количество связующего вещества в дозированной лекарственной форме составляет от примерно 5 мас.% до примерно 20 мас.% относительно общей массы дозированной формы. В еще одном воплощении общее количество связующего вещества в дозированной лекарственной форме составляет примерно 8 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы дозированной формы или примерно 10 мас.% - примерно 20 мас.% относительно общей массы дозированной формы.

Абсолютное количество деутетрабеназина в активном слое осмотических дозированных лекарственных форм по настоящему изобретению будет зависеть от интенсивности дозирования конкретного воплощения. Как описано полнее ниже, дозированные лекарственные формы могут дополнительно включать некоторое количество микрочастиц деутетрабеназина для немедленного высвобождения (из покрытия), которое является наружным для активного слоя, предпочтительно наружным по отношению к полупроницаемому мембранному слою.

В одном воплощении дозированные лекарственные формы, раскрытые в настоящем изобретении,

также включают покрытие с немедленным высвобождением, включающее второе количество микрочастиц деутетрабеназина, наружное по отношению к полупроницаемой мембране или к нанесенному на нее изолирующему покрытию полупроницаемого слоя.

В одном воплощении покрытие с немедленным высвобождением включает примерно 0,1 мас.% - примерно 25 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В другом воплощении покрытие с немедленным высвобождением включает примерно 0,2 мас.% - примерно 5 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В другом воплощении покрытие с немедленным высвобождением включает примерно 0,3 мас.% - примерно 2 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В другом воплощении, в котором дозированная лекарственная форма включает в целом 24 мг микрочастиц деутетрабеназина, покрытие с немедленным высвобождением включает примерно 1 мас.% - примерно 2 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В другом воплощении, в котором дозированная лекарственная форма включает в целом 12 мг микрочастиц деутетрабеназина, покрытие с немедленным высвобождением включает примерно 0,5 мас.% - примерно 1 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В еще одном воплощении, в котором дозированная лекарственная форма включает в целом 6 мг микрочастиц деутетрабеназина, покрытие с немедленным высвобождением включает примерно 0,1 мас.% - примерно 0,5 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы дозированной лекарственной формы.

В одном воплощении по меньшей мере 70% от общего количества микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме находится в активном слое. В другом воплощении 70-100% от общего количества микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме находится в активном слое. В еще одном воплощении примерно 70-80% от общего количества микрочастиц деутетрабеназина в дозированных лекарственных формах по настоящему изобретению находится в активном слое. В некоторых воплощениях осмотических дозированных лекарственных форм деутетрабеназин присутствует только в активном слое.

В воплощениях, в которых осмотические дозированные лекарственные формы включают покрытие с немедленным высвобождением, оно включает до примерно 30% от общего количества микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме. В одном воплощении примерно 8-30% от общего количества микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме находится в покрытии с немедленным высвобождением. В одном воплощении изобретения примерно 70% - примерно 80% от общего количества микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме по настоящему изобретению находится в активном слое и примерно 20% - примерно 30% от общего количества микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме находится в покрытии с немедленным высвобождением.

Дозированная лекарственная форма в любом воплощении изобретения включает микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве от примерно 6 мг до примерно 48 мг. В одном воплощении общее количество микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме составляет примерно 6 мг. В одном воплощении общее количество микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме составляет примерно 12 мг. В другом воплощении общее количество микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме составляет примерно 24 мг. В еще одном воплощении общее количество микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме составляет примерно 36 мг. В еще одном воплощении общее количество микрочастиц деутетрабеназина в дозированной лекарственной форме составляет примерно 48 мг.

В одном воплощении общее количество микрочастиц деутетрабеназина, присутствующих в дозированной лекарственной форме, составляет примерно 0,5 мас.% - примерно 15 мас.% относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В другом воплощении общее количество микрочастиц деутетрабеназина, присутствующих в дозированной лекарственной форме, составляет примерно 1 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В другом воплощении, в котором дозированная лекарственная форма включает в целом 6 мг микрочастиц деутетрабеназина, общее количество микрочастиц деутетрабеназина, присутствующих в дозированной лекарственной форме, составляет примерно 0,5 мас.% - примерно 3 мас.% относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В другом воплощении, в котором дозированная лекарственная форма включает в целом 12 мг микрочастиц деутетрабеназина, общее количество микрочастиц деутетрабеназина, присутствующих в дозированной лекарственной форме, составляет примерно 1 мас.% - примерно 5 мас.% относительно общей массы дозированной лекарственной формы. В другом воплощении, в котором дозированная лекарственная форма включает в целом 24 мг микрочастиц деутетрабеназина, общее количество микрочастиц деутетрабеназина, присутствующих в дозированной лекарственной форме, составляет примерно 5 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы дозированной лекарственной формы.

Кроме некоторого количества микрочастиц деутетрабеназина покрытие с немедленным высвобождением может дополнительно включать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как антиоксидант, связующее вещество и поверхностно-активное вещество, или их любую

комбинацию. Антиоксиданты, связующие вещества и поверхностно-активные вещества можно выбрать из широкого ряда веществ, известных специалистам в данной области техники. Примеры антиоксидантов и связующих веществ раскрыты выше в связи с другими компонентами дозированных лекарственных форм по настоящему изобретению. Поверхностно-активные вещества могут включать, но без ограничения, сложные эфиры многоатомных спиртов, такие как монолаурат глицерина, этоксилированное касторовое масло, полисорбаты, сложные или простые эфиры насыщенных спиртов, такие как миристиллактат (например, Ceraphyl®50), и блок-сополимеры полиоксиэтилен/полиоксипропилен, такие как Pluronic®.

В одном воплощении покрытие с немедленным высвобождением также включает антиоксидант, который можно выбрать из третичного бутил-4-метоксифенола (смесь 2- и 3-изомеров), 2,6-ди(трет-бутил)-п-крезола, пропилгаллата, 6-этокси-1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина (этоксиквина), нордигидрогваяретовой кислоты (NDGA), бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола и их любой смеси. В другом воплощении покрытие с немедленным высвобождением включает смесь бутилированного гидроксианизола и бутилированного гидрокситолуола. В другом воплощении покрытие с немедленным высвобождением включает микрочастицы деутетрабеназина, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гипромеллозу и полисорбат 80.

Одно воплощение относится к осмотической дозированной лекарственной форме для однократного ежедневного введения деутетрабеназина субъекту, нуждающемуся в этом, включающей:

- a) сердцевину таблетки, включающую
 - i) активный слой, включающий некоторое количество микрочастиц деутетрабеназина и агент, регулирующий высвобождение активного слоя, включающий полимер, имеющий вязкость примерно 55-90 мПа·с, антиоксидант активного слоя, связующее активного слоя;
 - ii) выталкивающий слой, включающий осмотический агент и регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя, включающий полимер, имеющий вязкость примерно 5500-7500 мПа·с, и связующее вещество выталкивающего слоя;
- b) изолирующее покрытие сердцевины таблетки на поверхности сердцевины таблетки, включающее связующее вещество;
- c) полупроницаемый слой, включающий нерастворимый в воде полимер и вспенивающий агент, окружающий изолирующее покрытие сердцевины таблетки;
- d) изолирующее покрытие полупроницаемого слоя на поверхности полупроницаемого слоя, включающее связующее вещество;
- e) покрытие с немедленным высвобождением, включающее второе количество микрочастиц деутетрабеназина и антиоксидант покрытия с немедленным высвобождением на поверхности изолирующего покрытия полупроницаемого слоя; и
- f) выпускное отверстие в изолирующем покрытии полупроницаемого слоя, достигающее сердцевины таблетки.

Некоторые воплощения относятся к осмотической дозированной лекарственной форме согласно любому из воплощений изобретения, из которой в пределах 2 ч высвобождается не более 15% лекарственного состава, и/или из которой не более 60% лекарственного состава высвобождается в пределах 8 ч, когда дозированную лекарственную форму тестируют в 500 мл кислого фосфатного буфера при pH 3,0 с использованием аппарата для растворения USP II.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, включающему пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы согласно любому из воплощений изобретения. Оно также относится к дозированной осмотической лекарственной форме согласно любому из описанных в настоящем описании воплощений для перорального применения один раз в день при лечении у субъекта гиперкинетического двигательного расстройства.

В некоторых воплощениях двигательное расстройство выбирают из хорей, акатизии, дискинезии, тремора или тика. В некоторых воплощениях двигательное расстройство выбирают из хорей, связанной с болезнью Гентингтона, поздней дискинезии, тика, связанного с синдромом Туретта, дискинезии, вызванной леводопой при болезни Паркинсона, или дискинезии при церебральном параличе.

В некоторых воплощениях осмотическую лекарственную форму согласно любому из воплощений, раскрытых в настоящем описании, вводят с пищей.

В некоторых воплощениях осмотическую дозированную лекарственную форму согласно любому из воплощений, раскрытых в настоящем описании, вводят в условиях голодания.

В одном воплощении изобретение относится к способу лечения гиперкинетического двигательного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы согласно любому из воплощений изобретения, причем введение однократной дозы осмотической дозированной лекарственной формы, которая включает микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 6 мг, обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-беск}$ примерно 91 250-142 750 ч·пг/мл.

назина в общем количестве 48 мг, обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее AUC₀₋₂₄ примерно 820000-1600000 ч·пг/мл.

В одном воплощении изобретение относится к способу лечения гиперкинетического двигательного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы согласно любому из воплощений изобретения, причем осмотическая дозированная лекарственная форма, которая включает микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 48 мг, обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее C_{\max} меньше примерно 80000 пг/мл.

В одном воплощении изобретение относится к способу лечения гиперкинетического двигательного расстройства, включающему введение осмотической дозированной лекарственной формы согласно любому из воплощений изобретения, причем через 2 ч высвобождается не более 15% лекарственного состава при тестировании в 500 мл кислого фосфатного буфера при pH 3,0 с использованием аппарата для растворения USP II.

В одном воплощении изобретение относится к способу лечения гиперкинетического двигательного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы согласно любому из воплощений изобретения, причем в пределах 8 ч высвобождается не более 60% лекарственного состава при тестировании в 500 мл кислого фосфатного буфера при pH 3,0 с использованием аппарата для растворения USP II.

В некоторых воплощениях изобретение относится к способу лечения гиперкинетического двигательного расстройства, включающему введение осмотической дозированной лекарственной формы согласно любому из воплощений изобретения, причем за 2 ч высвобождается не более 15% лекарственного состава и причем в пределах 8 ч высвобождается не более 60% лекарственного состава при тестировании в 500 мл кислого фосфатного буфера при pH 3,0 с использованием аппарата для растворения USP II.

Настоящее изобретение относится к пероральным дозированным лекарственным формам и способам согласно любому из приведенных далее аспектов.

Аспекты.

1. Осмотическая дозированная лекарственная форма для введения один раз в день субъекту, нуждающемуся в этом, включающая

а) сердцевину таблетки, включающую активный слой, включающий некоторое количество микрочастиц деутетрабеназина, и выталкивающий слой;

б) полупроницаемый слой, окружающий сердцевину таблетки; и

с) выпускное отверстие, проходящее от поверхности лекарственной формы в сердцевину таблетки.

2. Лекарственная форма по аспекту 1, причем активный слой также включает агент, регулирующий высвобождение активного слоя.

3. Лекарственная форма по аспекту 2, причем агент, регулирующий высвобождение активного слоя, имеет вязкость примерно 50-150 мПа·с или примерно 55-90 мПа·с.

4. Лекарственная форма по аспекту 2 или аспекту 3, причем агент, регулирующий высвобождение активного слоя, включает по меньшей мере один компонент из полиоксиэтиленового полимера, ионного гидрогеля, гидрофильного полимера, гидрофобного полимера или их любой смеси.

5. Лекарственная форма по аспекту 4, причем агент, регулирующий высвобождение активного слоя, включает полиоксиэтиленовый полимер, который представляет собой полиэтиленоксид.

6. Лекарственная форма по аспекту 5, причем полиэтиленоксид в активном слое имеет среднюю молекулярную массу 100000 дальтон - 500000 дальтон.

7. Лекарственная форма по аспекту 6, причем полиэтиленоксид в активном слое имеет среднюю молекулярную массу 200000 дальтон.

8. Лекарственная форма по любому из аспектов 2-7, причем агент, регулирующий высвобождение активного слоя, присутствует в активном слое в количестве примерно 60 мас.% - примерно 98 мас.% относительно общей массы активного слоя.

9. Лекарственная форма по аспекту 8, причем агент, регулирующий высвобождение активного слоя, присутствует в активном слое в количестве примерно 70 мас.% - примерно 95 мас.% относительно общей массы активного слоя, или примерно 80 мас.% - примерно 90 мас.%, или примерно 85 мас.% - примерно 95 мас.% относительно общей массы активного слоя.

10. Лекарственная форма по любому из аспектов 2-9, причем массовое соотношение в активном слое количества микрочастиц деутетрабеназина и агента, регулирующего высвобождение активного слоя, составляет 2:3-1:50 или 2:5-1:5, или 1:4-1:9, или 1:5-1:19, или 1:5-1:7, или 1:12-1:15, или 1:20-1:30.

11. Лекарственная форма по любому из предшествующих аспектов, причем активный слой также включает по меньшей мере один антиоксидант активного слоя.

12. Лекарственная форма по аспекту 11, причем антиоксидант активного слоя включает по меньшей мере один компонент из (третичный бутил)-4-метоксифенола (смесь 2- и 3-изомеров), 2,6-ди(трет-

бутил)-п-крезола, пропилгаллата, 6-этокси-1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина (этоксиквина), нордигидрогваяретовой кислоты (NDGA), бутилированного гидроксанизола, бутилированного гидрокситолуола или их любой смеси.

13. Лекарственная форма по аспекту 12, причем антиоксидант активного слоя включает смесь бутилированного гидроксанизола и бутилированного гидрокситолуола.

14. Лекарственная форма по любому из аспектов 11-13, причем антиоксидант активного слоя присутствует в активном слое в количестве примерно 0,001 мас.% - примерно 1 мас.% относительно общей массы активного слоя.

15. Лекарственная форма по любому из предшествующих аспектов, причем активный слой также включает по меньшей мере одно связующее вещество.

16. Лекарственная форма по аспекту 15, причем связующее вещество активного слоя включает по меньшей мере один компонент из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), крахмала, желатина, агара, натуральных или синтетических камедей или их любой смеси.

17. Лекарственная форма по аспекту 16, причем связующее вещество активного слоя включает гипромеллозу.

18. Лекарственная форма по любому из аспектов 15-17, причем связующее вещество активного слоя присутствует в активном слое в количестве примерно 2 мас.% - примерно 20 мас.% относительно общей массы активного слоя.

19. Лекарственная форма по любому из предшествующих аспектов, причем активный слой также включает один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

20. Лекарственная форма по любому из предшествующих аспектов, причем активный слой включает микрочастицы деутетрабензамина и агент, регулирующий высвобождение активного слоя, который представляет собой полимер, имеющий вязкость примерно 55-90 мПа·с, и антиоксидант.

21. Лекарственная форма по аспекту 20, причем активный слой включает микрочастицы деутетрабензамина, бутилированный гидроксанизол, бутилированный гидрокситолуол, полиэтиленоксид, гипромеллозу и стеарат магния.

22. Лекарственная форма по любому из предшествующих аспектов, причем выталкивающий слой включает осмотический агент и регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя.

23. Лекарственная форма по аспекту 22, причем осмотический агент включает неорганическую соль, углевод или их любую смесь.

24. Лекарственная форма по аспекту 23, причем осмотический агент включает углевод, который представляет собой d-маннит, сорбит, инозит, моносахарид, олигосахарид, полисахарид или их любую смесь.

25. Лекарственная форма по аспекту 23, причем осмотический агент включает неорганическую соль, которая представляет собой сульфат магния, хлорид магния, сульфат калия, хлорид натрия, сульфат натрия, сульфат лития, фосфат натрия, фосфат калия или их любую смесь.

26. Лекарственная форма по аспекту 25, причем осмотический агент представляет собой/включает хлорид натрия.

27. Лекарственная форма по любому из аспектов 22-26, причем осмотический агент присутствует в лекарственной форме в количестве примерно 5 мас.% - примерно 50 мас.% относительно общей массы активного слоя.

28. Лекарственная форма по аспекту 27, причем осмотический агент присутствует в лекарственной форме в количестве примерно 5 мас.% - примерно 20 мас.% относительно общей массы активного слоя.

29. Лекарственная форма по аспекту 27 или аспекту 28, причем осмотический агент присутствует в лекарственной форме в количестве примерно 8 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы активного слоя.

30. Лекарственная форма по любому из аспектов 27-29, причем осмотический агент присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 20 мас.% - примерно 40 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

31. Лекарственная форма по аспекту 30, причем осмотический агент присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 30 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

32. Лекарственная форма по любому из аспектов 22-31, причем регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя включает полимер, имеющий вязкость примерно 5500-7500 мПа·с.

33. Лекарственная форма по аспекту 32, причем полимер, имеющий вязкость примерно 5500-7500 мПа·с, выбирают из полиоксиэтиленового полимера, ионного гидрогеля, гидрофильного полимера, гидрофобного полимера или их любой смеси.

34. Лекарственная форма по аспекту 33, причем регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя представляет собой полиэтиленоксид.

35. Лекарственная форма по аспекту 34, причем полиэтиленоксид в выталкивающем слое имеет среднюю молекулярную массу 1000000 дальтон - 7000000 дальтон.

36. Лекарственная форма по аспекту 35, причем полиэтиленоксид в выталкивающем слое имеет

среднюю молекулярную массу 5000000 дальтон.

37. Лекарственная форма по любому из аспектов 32-36, причем регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 50 мас.% - примерно 80 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

38. Лекарственная форма по аспекту 37, причем регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 60 мас.% - примерно 70 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

39. Лекарственная форма по любому из аспектов 22-38, причем массовое соотношение в выталкивающем слое осмотического агента и регулирующего высвобождение агента выталкивающего слоя составляет 1:2-1:3,5 или 1:2-1:2,5.

40. Лекарственная форма по любому из аспектов 22-39, причем выталкивающий слой также включает связующее вещество выталкивающего слоя.

41. Лекарственная форма по аспекту 40, причем связующее вещество выталкивающего слоя включает гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), крахмал, желатин, агар, натуральные или синтетические камеди или их любую смесь.

42. Лекарственная форма по аспекту 41, причем связующее вещество выталкивающего слоя представляет собой гипромеллозу.

43. Лекарственная форма по любому из аспектов 40-42, причем связующее вещество выталкивающего слоя присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 2 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

44. Лекарственная форма по аспекту 43, причем связующее вещество выталкивающего слоя присутствует в выталкивающем слое в количестве примерно 4 мас.% - примерно 6 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя или в количестве примерно 3 мас.% - примерно 6 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

45. Лекарственная форма по любому из аспектов 22-44, причем выталкивающий слой также включает фармацевтически приемлемый носитель.

46. Лекарственная форма по любому из аспектов 22-45, причем выталкивающий слой включает хлорид натрия и полимер, имеющий вязкость примерно 5500-7500 мПа·с.

47. Лекарственная форма по аспекту 43, причем выталкивающий слой включает хлорид натрия, полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу, краситель и стеарат магния.

48. Лекарственная форма по любому из предшествующих аспектов, причем полупроницаемый слой включает водорастворимый полимер, нерастворимый в воде полимер или их любую смесь.

49. Лекарственная форма по аспекту 48, причем полупроницаемый слой включает нерастворимый в воде полимер, выбранный из ацетата целлюлозы, диацетата целлюлозы, триацетата целлюлозы, пропионата целлюлозы, бутирата ацетата целлюлозы, простых эфиров целлюлозы, подобных этилцеллюлозе, ацетатного агара, триацетата амилозы, ацетата из бета-глюкана, сополимеров простого поливинилметилового эфира, полиортоэфиров, полиацеталей и селективно проницаемых производных полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты, ацетата целлюлозы Eudragit или их любой смеси.

50. Лекарственная форма по аспекту 49, причем нерастворимый в воде полимер представляет собой ацетат целлюлозы, включающий ацетильные группы в количестве 32-39,8%.

51. Лекарственная форма по любому из предшествующих аспектов, причем полупроницаемый слой включает ацетат целлюлозы и полиэтиленгликоль.

52. Лекарственная форма по любому из аспектов 48-51, причем нерастворимый в воде полимер присутствует в полупроницаемом слое в количестве примерно 80 мас.% - примерно 99,9 мас.% относительно массы полупроницаемого слоя или примерно 85 мас.% - примерно 95 мас.% относительно массы полупроницаемого слоя.

53. Лекарственная форма по любому из предшествующих аспектов, причем полупроницаемый слой включает вспенивающий агент.

54. Лекарственная форма по аспекту 53, причем вспенивающий агент включает водорастворимый сахар, водорастворимую соль, водорастворимый растворитель, водорастворимый полимер или их любую смесь.

55. Лекарственная форма по аспекту 54, причем вспенивающий агент представляет собой водорастворимый растворитель, которым является полиэтиленгликоль.

56. Лекарственная форма по любому из аспектов 53-55, причем вспенивающий агент присутствует в полупроницаемом слое в количестве примерно 0,1 мас.% - примерно 20 мас.% относительно массы полупроницаемого слоя.

57. Лекарственная форма по аспекту 56, причем вспенивающий агент присутствует в полупроницаемом слое в количестве примерно 8 мас.% - примерно 15 мас.% относительно массы полупроницаемого слоя.

58. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем массовое соотношение полупроницаемого слоя и сердцевинки таблетки составляет 1:8-1:10.

59. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем выпускное отверстие име-

ет диаметр от примерно 0,1 мм до примерно 1 мм.

60. Лекарственная форма по аспекту 59, причем выпускное отверстие имеет диаметр от примерно 0,4 мм до примерно 0,8 мм.

61. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, также включающая изолирующее покрытие сердцевинки таблетки на поверхности сердцевинки таблетки.

62. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, также включающая изолирующее покрытие полупроницаемого слоя на поверхности полупроницаемого слоя.

63. Лекарственная форма по любому из аспектов 61-62, причем изолирующее покрытие сердцевинки таблетки и/или изолирующее покрытие полупроницаемого слоя включает связующее вещество.

64. Лекарственная форма по аспекту 63, причем связующее вещество изолирующего покрытия сердцевинки таблетки и/или изолирующего покрытия полупроницаемого слоя включает гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), крахмал, желатин, агар, натуральные камеди, синтетические камеди и их любую смесь.

65. Лекарственная форма по аспекту 64, причем связующее вещество изолирующего покрытия сердцевинки таблетки и/или изолирующего покрытия полупроницаемого слоя представляет собой гипромеллозу.

66. Лекарственная форма по любому из аспектов 63-65, причем общее количество связующего вещества в лекарственной форме составляет примерно 0 - примерно 20 мас.% относительно общей массы лекарственной формы, 5 мас.% - примерно 15 мас.% относительно общей массы лекарственной формы или 5 мас.% - примерно 20 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

67. Лекарственная форма по аспекту 66, причем общее количество связующего вещества в лекарственной форме составляет примерно 8 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы лекарственной формы или примерно 10 мас.% - примерно 20 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

68. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, также включающая покрытие с немедленным высвобождением, наружное по отношению к полупроницаемой мембране, причем покрытие с немедленным высвобождением включает второе количество микрочастиц деутетрабеназина.

69. Лекарственная форма по аспекту 68, причем покрытие с немедленным высвобождением включает примерно 0,1 мас.% - примерно 25 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы или примерно 0,2 мас.% - примерно 5 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы, или примерно 0,3 мас.% - примерно 2 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы.

70. Лекарственная форма по аспекту 69, включающая в целом 24 мг микрочастиц деутетрабеназина и покрытие с немедленным высвобождением, включающее примерно 1 мас.% - примерно 2 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы, или включающая в целом 12 мг микрочастиц деутетрабеназина и покрытие с немедленным высвобождением, включающее примерно 0,5 мас.% - примерно 1 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы, или включающая в целом 6 мг микрочастиц деутетрабеназина и покрытие с немедленным высвобождением, включающее примерно 0,1 мас.% - примерно 0,5 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы.

71. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем примерно 70-99% общего количества микрочастиц деутетрабеназина в лекарственной форме находится в активном слое.

72. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем примерно 5-30% общего количества микрочастиц деутетрабеназина в лекарственной форме находится в покрытии с немедленным высвобождением.

73. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем примерно 70-80% общего количества микрочастиц деутетрабеназина в лекарственной форме находится в активном слое, и примерно 20-30% общего количества микрочастиц деутетрабеназина в лекарственной форме находится в покрытии с немедленным высвобождением.

74. Лекарственная форма по любому из аспектов 68-73, причем покрытие с немедленным высвобождением включает антиоксидант покрытия с немедленным высвобождением.

75. Лекарственная форма по аспекту 74, причем антиоксидант покрытия с немедленным высвобождением включает (третичный бутил)-4-метоксифенол (смесь 2- и 3-изомеров), 2,6-ди(трет-бутил)-п-крезол, пропилгаллат, 6-этокси-1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин (этоксиквин), нордигидрогваяретовую кислоту (NDGA), бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол и их любую смесь.

76. Лекарственная форма по аспекту 75, причем покрытие с немедленным высвобождением включает смесь бутилированного гидроксианизола и бутилированного гидрокситолуола.

77. Лекарственная форма по любому из аспектов 68-76, причем покрытие с немедленным высвобождением также включает дополнительный фармацевтически приемлемый эксципиент.

78. Лекарственная форма по любому из аспектов 68-77, причем покрытие с немедленным высвобождением включает микрочастицы деутетрабеназина, бутилированный гидроксианизол, бутилированный

гидрокситолуол, гипромеллозу и полисорбат 80.

79. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем общее количество микро-частиц деутетрабеназина в лекарственной форме составляет от примерно 6 мг до примерно 48 мг.

80. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем общее количество микро-частиц деутетрабеназина в лекарственной форме составляет примерно 6 мг.

81. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем общее количество микро-частиц деутетрабеназина в лекарственной форме составляет примерно 12 мг.

82. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем общее количество микро-частиц деутетрабеназина в лекарственной форме составляет примерно 24 мг.

83. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем общее количество микро-частиц деутетрабеназина в лекарственной форме составляет примерно 48 мг.

84. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем общее количество микро-частиц деутетрабеназина составляет примерно 0,5 мас.% - примерно 15 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

85. Лекарственная форма по аспекту 84, причем общее количество микрочастиц деутетрабеназина составляет примерно 1 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

86. Лекарственная форма по аспекту 85, включающая в целом 6 мг микрочастиц деутетрабеназина, причем общее количество микрочастиц деутетрабеназина составляет примерно 0,5 мас.% - примерно 3 мас.% относительно общей массы лекарственной формы, или включающая в целом 12 мг микрочастиц деутетрабеназина, причем общее количество микрочастиц деутетрабеназина составляет примерно 1 мас.% - примерно 5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы, или включающая в целом 24 мг микрочастиц деутетрабеназина, причем общее количество микрочастиц деутетрабеназина составляет примерно 5 мас.% - примерно 10 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

87. Лекарственная форма по любому предшествующему аспекту, причем микрочастицы деутетрабеназина имеют размер в диаметре примерно 1 мкм - примерно 30 мкм.

88. Лекарственная форма по аспекту 87, причем микрочастицы деутетрабеназина имеют размер, обеспечивающий D_{90} 15 мкм.

89. Лекарственная форма по аспекту 87 или аспекту 88, причем микрочастицы деутетрабеназина имеют размер, обеспечивающий D_{50} 10 мкм.

90. Лекарственная форма по любому из аспектов 87-89, причем микрочастицы деутетрабеназина имеют размер, обеспечивающий D_{10} 3 мкм.

91. Способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из предшествующих аспектов.

92. Способ по аспекту 91, причем двигательное расстройство выбирают из хорей, акатизии, дискинезии, тремора и тика.

93. Способ по аспекту 92, причем двигательное расстройство выбирают из хорей, связанной с болезнью Гентингтона, поздней дискинезии, тика, связанного с синдромом Туретта, леводопаминдуцированной дискинезии при болезни Паркинсона и дискинезии при церебральном параличе.

94. Способ по любому из аспектов 91-93, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем введение однократной дозы осмотической лекарственной формы, которая включает в общем количестве 6 мг микро-частиц деутетрабеназина, обеспечивает профиль в плазме *in vivo* для общего α - и β -дигидродейтетрабеназина, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-беск}$ примерно 91250-142750 ч·пг/мл.

95. Способ по любому из аспектов 91-94, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем введение однократной дозы осмотической лекарственной формы, которая включает в общем количестве 6 мг микро-частиц деутетрабеназина, обеспечивает профиль в плазме *in vivo* для общего α - и β -дигидродеутетрабеназина, который включает среднее геометрическое C_{max} меньше примерно 4600 пг/мл.

96. Способ по любому из аспектов 91-93, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем введение однократной дозы осмотической лекарственной формы, которая включает в общем количестве 12 мг микро-частиц деутетрабеназина, обеспечивает профиль в плазме *in vivo* для общего α - и β -дигидродеутетрабеназина, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-беск}$ примерно 182500-285500 ч·пг/мл.

97. Способ по любому из аспектов 91-93 или 96, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем введение однократной дозы осмотической лекарственной формы, которая включает в общем количестве 12 мг микро-частиц деутетрабеназина, обеспечивает профиль в плазме *in vivo* для общего α - и β -дигидродеутетрабеназина, который включает среднее геометрическое C_{max} меньше примерно 9200 пг/мл.

причем осмотическая лекарственная форма, которая включает в общем количестве 24 мг микрочастиц деутетрабеназина, обеспечивает в стационарном состоянии профиль в плазме *in vivo* для общего α - и β -дигидродеутетрабеназина, который включает среднее C_{\max} меньше примерно 40000 пг/мл.

110. Способ по любому из аспектов 91-93, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем осмотическая лекарственная форма, которая включает в общем количестве 36 мг микрочастиц деутетрабеназина, обеспечивает в стационарном состоянии профиль в плазме *in vivo* для общего α - и β -дигидродеутетрабеназина, который включает среднее AUC_{0-24} примерно 615000-1200000 ч·пг/мл.

111. Способ по любому из аспектов 91-93 или аспекту 110, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем осмотическая лекарственная форма, которая включает в общем количестве 36 мг микрочастиц деутетрабеназина, обеспечивает в стационарном состоянии профиль в плазме *in vivo* для общего α - и β -дигидродеутетрабеназина, который включает среднее C_{\max} меньше примерно 60000 пг/мл.

112. Способ по любому из аспектов 91-93, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем осмотическая лекарственная форма, которая включает в общем количестве 48 мг микрочастиц деутетрабеназина, обеспечивает в стационарном состоянии профиль в плазме *in vivo* для общего α - и β -дигидродеутетрабеназина, который включает среднее AUC_{0-24} примерно 820000-1600000 ч·пг/мл.

113. Способ по любому из аспектов 91-93 или аспекту 112, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем осмотическая лекарственная форма, которая включает в общем количестве 48 мг микрочастиц деутетрабеназина, обеспечивает в стационарном состоянии профиль в плазме *in vivo* для общего α - и β -дигидродеутетрабеназина, который включает среднее C_{\max} меньше примерно 80000 пг/мл.

114. Способ по любому из аспектов 91-113, включающий введение осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем за 2 ч высвобождается не более 15% лекарственного состава при тестировании в 500 мл кислого фосфатного буфера при pH 3,0 с использованием аппарата для растворения USP II.

115. Способ по любому из аспектов 91-113, включающий введение осмотической дозированной лекарственной формы по любому из аспектов 1-90, причем за 8 ч высвобождается не более 60% лекарственного состава при тестировании в 500 мл кислого фосфатного буфера при pH 3,0 с использованием аппарата для растворения USP II.

116. Дозированная лекарственная форма или способ по любому предшествующему аспекту, причем лекарственную форму вводят с пищей.

117. Дозированная лекарственная форма или способ по любому из аспектов 1-115, причем лекарственную форму вводят в условиях голодания.

Все патенты, заявки на патент и публикации включены в настоящее описание в качестве ссылок в той степени, как если бы каждая отдельная публикация конкретно и индивидуально указана как включенная в качестве ссылки. Изобретение, раскрытое в настоящем описании с пояснениями, можно реализовать в отсутствие какого-либо элемента(ов), конкретно не раскрытого в настоящем описании. Термины и выражения, которые использованы, применяются как термины описания, а не ограничения, и в отсутствие намерения, что при использовании таких терминов и выражений исключаются какие-либо эквиваленты показанных и описанных особенностей или их частей, признается, что возможны различные модификации в рамках заявляемого изобретения. Таким образом, следует понимать, что, хотя настоящее изобретение конкретно раскрыто с помощью предпочтительных воплощений и необязательных признаков, специалисты в данной области техники могут прибегать к модификации и варьированию концепций, раскрытых в настоящем описании, и что такие модификации и вариации считаются относящимися к объему настоящего изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения.

Для вышеуказанных вариантов каждое воплощение, раскрытое в настоящем описании, рассматривается как применимое к каждому из других раскрытых воплощений. Например, элементы, указанные в воплощениях способа, можно использовать в фармацевтической композиции, упаковке и воплощениях применения/способа, раскрытых в настоящем описании, и наоборот.

Примеры

Следующие далее примеры приводятся в дополнение к предыдущему раскрытию и для лучшего понимания предмета изобретения, представленного в настоящем описании.

Эти примеры не следует рассматривать как ограничение описываемого предмета изобретения. Понятно, что примеры и воплощения, описанные в настоящем описании, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в свете этого будут очевидны для специалистов в данной области техники и должны быть включены в объем изобретения и могут быть выполнены без отступления от него.

Пример 1. Способ получения осмотических таблеток, 24 мг деутетрабеназина фиг. 2а и фиг. 2b представляют блок-схемы общих производственных процессов для осмотических дозированных лекар-

ственных форм согласно настоящему изобретению. В таблицах 1-13 ниже приводятся неограничивающие примеры материалов и их относительных количеств, используемых для получения описанных в настоящем описании лекарственных форм.

Способ получения следующий:

А. Обработка материалов активного слоя: деутетрабеназин (микронизированный) и агент, регулирующий высвобождение активного слоя, пропускают через сетчатое сито #30 меш и объединяют со связующим веществом (предварительно пропущенным через сито #20 меш). Смесь вводят в гранулятор с высокой скоростью сдвига и перемешивают в сухом состоянии в течение примерно 5 мин. При перемешивании для грануляции материала в перемешиваемые порошки добавляют антиоксидант (предварительно растворенный в спирте). Перемешивание продолжают еще до тех пор, пока не достигнут желательной конечной точки грануляции. Полученный гранулят подвергают влажному просеиванию для дробления любых слишком больших агломератов. Материал подают в диффузионный смеситель (V-образный смеситель, V-Blender), где его перемешивают в течение примерно 15 мин. К смешанному материалу в V-образном смесителе добавляют лубрикант, пропущенный через сито #30 меш. Содержимое перемешивают с лубрикантом в течение примерно 5 мин.

В. Прессование сердцевин таблетки. Материалы активного слоя загружают в ротационный двухслойный таблеточный пресс. Материалы изоляционного слоя (осмотический агент, регулирующий высвобождение агент изоляционного слоя и, необязательно, связующее вещество, краситель и лубрикант) объединяют и также загружают в ротационный двухслойный таблеточный пресс. Прессуют сердцевину таблетки.

С. Необязательное покрытие для изоляции сердцевин таблетки. На сердцевину таблетки наносят покрытие для изоляции сердцевин, включающее раствор связующего вещества.

Д. Полупроницаемый слой: Полупроницаемый слой, включающий раствор ацетата целлюлозы и необязательный вспенивающий агент, наносят на сердцевину таблетки или изолированную сердцевину таблетки, используя машину для нанесения покрытия с поддоном (pan coater).

Е. Необязательное изолирующее покрытие полупроницаемого слоя. Изолирующее покрытие полупроницаемого слоя включающее, раствор связующего вещества, наносят на таблетку, не нарушая полупроницаемую стенку.

Ф. Создание средства для выхода. Просверливают лазером пору через слои в активный слой.

Необязательно наносят последнее включающее деутетрабеназин покрытие с немедленным высвобождением, используя схожие материалы и следуя стадиям обработки, подробно описанным выше для активного слоя.

Таблица 1

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	123
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	56,23
Гипромеллоза 2910	8,6
Стеарат магния	0,87
Хлорид натрия, USP (порошок)	21,91
Гидроксипропилцеллюлоза NF (Klucel® EXF)	3,16
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,23
Ацетат целлюлозы, NF 398-10	11,87
Ацетат целлюлозы, NF 320S	0,62
Полиэтиленгликоль 3350	0,62
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	251,11

Таблица 2

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,4
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	123
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	56,23
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	8,6
Стеарат магния	0,87
Хлорид натрия, USP (порошок)	21,91
Гидроксипропилцеллюлоза NF (Klucel® EXF)	3,16
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,23
Ацетат целлюлозы, NF 398-10	18,09
Ацетат целлюлозы, NF 320S	0,95
Полиэтиленгликоль 3350	1,9
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	260,34

Таблица 3

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,4
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	123
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	71,73
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	16,1
Стеарат магния	1
Хлорид натрия, USP (порошок)	27,94
Гидроксипропилцеллюлоза NF (Klucel® EXF)	4,03
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,3
Ацетат целлюлозы, NF 398-10	21,38
Ацетат целлюлозы, NF 320S	2,37
Полиэтиленгликоль 3350	2,77
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	296

Таблица 4

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,4
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	123
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	80,23
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	16,92
Стеарат магния	1,07
Хлорид натрия, USP (порошок)	48,86
Гидроксипропилцеллюлоза NF (Klucel® EXF)	4,51
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,33
Ацетат целлюлозы, NF 398-10	23,82
Ацетат целлюлозы, NF 320S	2,64
Полиэтиленгликоль 3350	3,08
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	329,87

Таблица 5

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,4
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	123
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, Мелкий порошок)	82,29
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	22,15
Стеарат магния	1,09
Хлорид натрия, USP (порошок)	49,66
Гидроксипропилцеллюлоза NF (Klucel® EXF)	4,63
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,34
Ацетат целлюлозы, NF 398-10	24,47
Ацетат целлюлозы, NF 320S	2,72
Полиэтиленгликоль 3350	3,17
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	338,92

Таблица 6

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,4
Симетикон, 30% эмульсия, USP	2
Моногидрат лактозы	41
Лаурилсульфат натрия, NF	12,7
Бикарбонат натрия	1
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	123
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	101,5
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	19,67
Стеарат магния	1,4
Хлорид натрия, USP (порошок)	39,5
Гидроксипропилцеллюлоза NF (Klucel® EXF)	11,7
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,4
Ацетат целлюлозы, NF 398-10	41
Ацетат целлюлозы, NF 320S	4,56
Полиэтиленгликоль 3350	4,56
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	429,39

Таблица 7

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,4
Симетикон, 30% эмульсия, USP	2
Моногидрат лактозы	41
Лаурилсульфат натрия, NF	12,7
Дигидрат динатрия эдитата	10
Бикарбонат натрия	1
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	123
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	71,7
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	18,65
Стеарат магния	1,2
Хлорид натрия, USP (порошок)	27,9
Гидроксипропилцеллюлоза NF (Klucel® EXF)	10
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,3
Ацетат целлюлозы, NF 398-10	43,46
Ацетат целлюлозы, NF 320S	4,83
Полиэтиленгликоль 3350	4,83
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	398

Таблица 8

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,4
Симетикон, 30% эмульсия, USP	2
Моногидрат лактозы	41
Лаурилсульфат натрия, NF	12,7
Дигидрат натрия эдетата	5
Аскорбиновая кислота	5
Бикарбонат натрия	1
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	123
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	71,7
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	18,65
Стеарат магния	1,2
Хлорид натрия, USP (порошок)	27,9
Гидроксипропилцеллюлоза NF (Klucel® EXF)	10
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,3
Ацетат целлюлозы, NF 398-10	43,46
Ацетат целлюлозы, NF 320S	4,83
Полиэтиленгликоль 3350	4,83
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	398

Таблица 9

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1,00
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,40
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	123,00
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	68,62
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	30,23
Хлорид натрия, USP (порошок)	30,23
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,32
Стеарат магния, NF	0,71
Ацетат целлюлозы, NF (398-10)	23,8
Ацетат целлюлозы, NF (CA 320S)	2,66
Полиэтиленгликоль 3350, NF	2,66
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel® LF)	9,2
Полисорбат 80 NF	4
Опадри® II серый 85F97586	9,6
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Спирт, USP (этиловый спирт 95% (190 proof))	n.a.
Всего	330,4

Таблица 10

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,4
Полиэтиленоксид, NF (Polyox WSR N80)	123,00
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox WSR Коагулянт, мелкий порошок)	71,7
Methocel E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	25,13
Хлорид натрия, USP (порошок)	27,9
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,3
Стеарат магния, NF	1
Ацетат целлюлозы, NF (398-10)	23,83
Ацетат целлюлозы, NF (CA 320S)	2,66
Полиэтиленгликоль 3350, NF	2,66
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel LF)	8,83
Полисорбат 80 NF	4
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	316,4

Таблица 11

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	24,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	0,5
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,36
Полиэтиленоксид, NF (Polyox WSR N80)	123,4
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox WSR Коагулянт, мелкий порошок)	68,63
Methocel E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	41,86
Хлорид натрия, USP (порошок)	30,22
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,32
Стеарат магния, NF	0,7
Ацетат целлюлозы, NF (398-10)	27,03
Ацетат целлюлозы, NF (CA 320S)	3,02
Полиэтиленгликоль 3350, NF	3,02
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel LF)	9,2
Опадри® II серый 85F97586	9,97
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Всего	342,2

Таблица 12

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	12,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1,00
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,40
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	132,6
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	68,63
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	30,25
Хлорид натрия, USP (порошок)	30,22
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,32
Стеарат магния, NF	0,72
Ацетат целлюлозы, NF (398-10)	23,8
Ацетат целлюлозы, NF (CA 320S)	2,66
Полиэтиленгликоль 3350, NF	2,66
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel® LF)	9,2
Полисорбат 80 NF	4
Опадри® II серый 85F97586	9,6
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Спирт, USP (этиловый спирт 95% (190 proof))	n.a.
Всего	328

Таблица 13

Компонент	Количество (мг)
Деутетрабеназин (тонкоизмельченный)	6,00
Бутилированный гидроксанизол, NF	1,00
Бутилированный гидрокситолуол, NF	0,40
Полиэтиленоксид, NF (Polyox® WSR N80)	137,4
Полиэтиленоксид, NF (FP) (Polyox® WSR Коагулянт, мелкий порошок)	68,63
Methocel® E5 Premium (гипромеллоза 2910, USP)	30,25
Хлорид натрия, USP (порошок)	30,22
FD&C красный № 40 Aluminum Lake HT 38%-42%	0,32
Стеарат магния, NF	0,72
Ацетат целлюлозы, NF (398-10)	23,8
Ацетат целлюлозы, NF (CA 320S)	2,66
Полиэтиленгликоль 3350, NF	2,66
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel® LF)	9,2
Полисорбат 80 NF	4
Опадри® II серый 85F97586	9,6
Дистиллированная вода, USP	n.a.
Ацетон	n.a.
Спирт, USP (этиловый спирт 95% (190 proof))	n.a.
Всего	326,8

Пример 2. Определение биодоступности однократной дозы.

Получают осмотические дозированные лекарственные формы, содержащие 24 мг деутетрабеназина, как описано в примере 1, и исследуют с изучением фармакокинетики однократной дозы.

Основной целью является оценка сравнительной биодоступности (БА) деутетрабеназина и дейтерированных метаболитов α - и β -дигидротетрабеназина (deuHTBZ) после однократного введения 24 мг один раз в день (q.d.) осмотической композиции (Test) по сравнению с одной 12-мг таблеткой AUSTEDO®,

вводимой дважды через 12 ч (b.i.d), в условиях голодания.

Исследуемая популяция и количество испытуемых. В исследование включают здоровых некурящих мужчин и женщин в возрасте от 18 до 45 лет. В общей сложности в исследование включают 8 здоровых субъектов (по 4 на последовательность лечения).

Продолжительность участия субъекта. Исследование включает период скрининга продолжительностью 4 недели (период 1), период лечения испытуемой композицией с открытой этикеткой (Test2A) и эталонной композицией (R) (период 2) и повторный визит по меньшей мере через 1 день (период 3).

Лечение.

Последовательность лечения А.

День 1 - введение Test2A.

Дни 2-3 - по меньшей мере 6-часовое вымывание Test2A с последующим введением R.

Последовательность лечения В.

День 1 - введение R.

Дни 2-3 - по меньшей мере 6-часовое вымывание R с последующим введением Test2A.

Основной цели достигают с использованием следующих параметров:

максимальная наблюдаемая концентрация (C_{max}),

площадь под кривой зависимости концентрации в плазме - время (AUC) от времени 0 до времени последнего измерения концентрации в плазме (AUC_{0-t}),

AUC, экстраполированная на бесконечность ($AUC_{0-\infty}$),

AUC от времени 0 до 24 ч после дозирования ($AUC_{0-24ч}$).

Анализ.

AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и $AUC_{0-24ч}$ вычисляют с использованием трапециевидного правила. Данные по C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и $AUC_{0-24ч}$ перед статистическим анализом преобразуют в натуральные логарифмы. Сравнения C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и $AUC_{0-24ч}$ между обработками (T2A против R) проводят с использованием отдельной модели параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) с фиксированными условиями эффекта для последовательности, периода, группы лечения и случайного эффекта субъекта в последовательности. Различия между эталонной композицией (R) и испытуемой композицией (Test2A) оценивают путем построения 90% доверительных интервалов для соотношений Test/эталон на основе средних наименьших квадратов из ANOVA для преобразованных в логарифм C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и $AUC_{0-24ч}$. Различия в лечении и связанный с ним 90% доверительный интервал, оцененный на основе ANOVA по логарифмической шкале, преобразуют обратно для получения расчетного соотношения средних геометрических значений между группами лечения и 90% доверительного интервала для такого соотношения.

Фиг. 3а и фиг. 3б показывают результаты лечения с помощью R по сравнению с лечением Test2A (средняя концентрация деутетрабеназина против времени) по прямой шкале и логарифмической шкале соответственно. В табл. 14 ниже приводятся конкретные параметры рК, наблюдаемые для деутетрабеназина в отношении Test2A по сравнению с R.

Таблица 14

Сравнение	Параметр рК	Геометрическое среднее LS		Соотношение геометрических средних LS (Test2A/R) (%)	90%С.И. соотношение геометрических средних LS (Test2A/R) (%)
		Test2A	R		
Test2A vs. R	$AUC_{0-24ч}$ (час*пг/мл)	873,3	898,1	97,2	(78,8, 119,9)
	$AUC_{бескон. Obs}$ (час*пг/мл)	1656	1433,7	115,5	(94,6, 141,0)
	$AUC_{[0-t]}$ (час*пг/мл)	1492,8	1287,4	115,9	(94,2, 142,7)
	Макс. конц. (пг/мл)	97,7	137	71,3	(55,0, 92,5)

Фиг. 4а и фиг. 4б показывают данные для метаболитов для лечения при использовании R по сравнению с Test2A (средняя концентрация общего деуНТВЗ против времени) по прямой шкале и логарифмической шкале, соответственно.

В табл. 15 ниже приводятся конкретные параметры рК, наблюдаемые для общего деуНТВЗ для Test2A по сравнению с R.

Таблица 15

Сравнение	Параметр рК	Геометрическое среднее LS		Соотношение геометрических средних LS (Test2A/R) (%)	90% С.І. соотношение геометрических средних LS (Test2A/R) (%)
		Test2A (общий deuНТВЗ)	R (общий deuНТВЗ)		
Test2A vs. R	AUC 0-24час (час*пг/мл)	267927,4	326315,1	82,1	(77,3, 87,3)
	AUC бескон. Obs (час*пг/мл)	466549,9	504708,5	92,4	(86,0, 99,3)
	AUC[0-t] (час*пг/мл)	457030,3	495271,0	92,3	(85,9, 99,2)
	Макс. конц. (пг/мл)	14748,2	29180,0	50,5	(47,0, 54,4)

Как видно из табл. 14 и 15, однократная ежедневная доза Test2A обеспечивает приемлемые концентрации deuНТВЗ в плазме, наблюдаемые для эталона. Осмотические дозированные лекарственные формы, раскрытые в настоящем описании, вводят один раз в день и они проявляют приемлемые лечебные эффекты, как и AUSTEDO®, и также не имеют проблем с безопасностью.

Пример 3. Оценка биодоступности многократных доз.

Получают осмотическую дозированную лекарственную форму, содержащую 24 мг деутетрабеназина, как описано в примере 1, и изучают ее в открытом рандомизированном перекрестном исследовании с множественными дозами с двумя последовательностями лечения на здоровых добровольцах.

Основная цель исследования заключается в оценке биоэквивалентности (BE) введения Test2A один раз в день (qd) по сравнению с повторным введением R в условиях голодания или приема пищи.

Лечение включает 7-дневное повторное введение Test2A один раз в день против 7-дневного повторного введения R (bid).

Используют квалифицированные модели для прогнозирования стационарного состояния AUC_t , C_{max} , t_{max} , C_{min} , C_{av} для концентраций деутетрабеназина и deuНТВЗ.

В таблице 16 ниже приводятся результаты моделирования для параметров рК в стационарном состоянии для деутетрабеназина в отношении Test2A по сравнению с R, а также параметров рК для общего deuНТВЗ для Test2A по сравнению с R.

Таблица 16

Аналит	Сравнение	Параметр РК (среднее)	Test2A	R	Соотношение Test2A/R
Деутетрабеназин	Test2A vs. R	AUC_{0-24h} [пг*час/мл]	2390	1784	1,34
Деутетрабеназин	Test2A vs. R	C_{max} [пг/мл]	155	134	1,16
Общий deuНТВЗ	Test2A vs. R	AUC_{0-24h} [пг*час/мл]	556826	519835	1,07
Общий deuНТВЗ	Test2A vs. R	C_{max} [пг/мл]	28695	28485	1,01

При многократном введении Test2A параметры рК в стационарном состоянии сравнимы с параметрами R. Следовательно, ожидается подобный ответ эффективности при однократном ежедневном введении без проблем с безопасностью.

Пример 4. Исследование влияния пищи.

Получают осмотические дозированные лекарственные формы, содержащие 24 мг деутетрабеназина, как описано в примере 1, и изучают их в открытом рандомизированном перекрестном исследовании с двумя последовательностями лечения для оценки сравнительной биодоступности деутетрабеназина и deuНТВЗ при приеме с пищей по сравнению с состоянием натощак, после однократного введения 24-мг осмотического состава один раз в день (qd).

Лечение включает:

A - 24 мг один раз в день (qd) осмотического состава, вводимого в виде однократной пероральной дозы с водой после ночного голодания в течение по меньшей мере 10 ч;

B - 24 мг один раз в день (qd) осмотического состава, вводимого в виде однократной пероральной дозы с водой, через 30 мин после начала стандартизированного высококалорийного завтрака с высоким содержанием жира, принимаемого после ночного голодания по меньшей мере в течение 10 ч.

Субъект будет получать лечение A/B с периодом вымывания по меньшей мере 6 дней.

Будет проведен анализ AUC_t , C_{max} , t_{max} , C_{min} , C_{av} для деутетрабеназина и deuНТВЗ.

Результаты.

Схожие концентрации деутетрабеназина и deuНТВЗ в плазме после однократного приема с пищей или без пищи показывают, что осмотическую дозированную лекарственную форму в соответствии с изобретением можно вводить независимо от пищи.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Осмотическая дозированная лекарственная форма, предназначенная для введения деутетрабеназина один раз в день субъекту, нуждающемуся в этом, включающая

- a) сердцевину таблетки, включающую активный слой и выталкивающий слой, причем активный слой включает некоторое количество микрочастиц деутетрабеназина и агент, регулирующий высвобождение активного слоя, и причем выталкивающий слой включает осмотический агент и регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя и изолирующее покрытие таблетки на поверхности сердцевины таблетки;
- b) полупроницаемый слой, окружающий сердцевину таблетки;
- c) выпускное отверстие, проходящее через полупроницаемый слой в сердцевину таблетки; и
- d) покрытие с немедленным высвобождением, внешнее по отношению к полупроницаемому слою, включающее второе количество микрочастиц деутетрабеназина, причем микрочастицы деутетрабеназина имеют диаметр от 1 мкм до 30 мкм.

2. Лекарственная форма по п.1, причем агент, регулирующий высвобождение активного слоя, включает полимер, имеющий вязкость 50-150 мПа·с или 55-90 мПа·с.

3. Лекарственная форма по п.2, причем полимер агента, регулирующего высвобождение активного слоя, включает полиэтиленоксид, имеющий среднюю молекулярную массу 100000-500000 дальтон, в количестве 60-98 мас.% относительно общей массы активного слоя.

4. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем активный слой также включает по меньшей мере один компонент из:

- a) антиоксиданта активного слоя, присутствующего в количестве 0,001-1 мас.% относительно общей массы активного слоя; и
- b) связующего вещества активного слоя, присутствующего в количестве 2-20 мас.% относительно общей массы активного слоя.

5. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем осмотический агент включает неорганическую соль, углевод или их любую смесь.

6. Лекарственная форма по п.5, причем осмотический агент включает неорганическую соль, выбранную из сульфата магния, хлорида магния, сульфата калия, хлорида натрия, сульфата натрия, сульфата лития, фосфата натрия, фосфата калия или их любой смеси, и присутствующую в количестве 5-50 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

7. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулирующий высвобождение агент выталкивающего слоя включает полимер, имеющий вязкость 5500-7500 мПа·с, и присутствующий в количестве 50-80 мас.% относительно общей массы выталкивающего слоя.

8. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем массовое соотношение в выталкивающем слое осмотического агента и регулирующего высвобождение агента выталкивающего слоя составляет 1:2-1:3,5 или 1:2-1:2,5.

9. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем выталкивающий слой также включает по меньшей мере один компонент из:

- a) связующего вещества выталкивающего слоя и
- b) фармацевтически приемлемого эксципиента.

10. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем полупроницаемый слой включает водорастворимый полимер, нерастворимый в воде полимер или их любую смесь.

11. Лекарственная форма по п.10, причем полупроницаемый слой включает нерастворимый в воде полимер, выбранный из ацетата целлюлозы, диацетата целлюлозы, триацетата целлюлозы, пропионата целлюлозы, бутирата ацетата целлюлозы, простых эфиров целлюлозы, подобных этилцеллюлозе, ацетатного агара, триацетата амилозы, ацетата из бета-глюкана, сополимеров простого поливинилметилового эфира, полиортоэфиров, полиацеталей и селективно проницаемых производных полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты, полимера ацетата целлюлозы или их любой смеси, в количестве 80-99,9 мас.% относительно массы полупроницаемого слоя.

12. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем полупроницаемый слой включает вспенивающий агент.

13. Лекарственная форма по п.12, причем вспенивающий агент включает водорастворимый сахар, водорастворимую соль, водорастворимый растворитель, водорастворимый полимер или их любую смесь и присутствует в полупроницаемом слое в количестве 0,1-20 мас.% относительно массы полупроницаемого слоя.

14. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем массовое соотношение полупроницаемого слоя и сердцевины таблетки составляет 1:8-1:10.

15. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем выпускное отверстие имеет диаметр от 0,1 до 1 мм.

16. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, также включающая изолирующее покрытие полупроницаемого слоя на наружной поверхности полупроницаемого слоя.

17. Лекарственная форма по п.16, причем каждое покрытие из изолирующего покрытия сердцевинки таблетки и изолирующего покрытия полупроницаемого слоя независимо включает связующее вещество в количестве до 20 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

18. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, включающая покрытие с немедленным высвобождением, наружное по отношению к полупроницаемой мембране, причем покрытие с немедленным высвобождением включает 0,1-30 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы, или 0,2-5 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы, или 0,3-2 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы.

19. Лекарственная форма по п.18, включающая

а) микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 6 мг, причем покрытие с немедленным высвобождением включает 0,1-0,5 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы, или

б) микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 12 мг, причем покрытие с немедленным высвобождением включает 0,5-1 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы, или

с) микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 24 мг, причем покрытие с немедленным высвобождением включает 1-2 мас.% микрочастиц деутетрабеназина относительно общей массы лекарственной формы.

20. Лекарственная форма по любому из пп.1-18, включающая от 6 до 48 мг деутетрабеназина в форме микрочастиц деутетрабеназина, где 70-80% общего количества микрочастиц деутетрабеназина, присутствующих в лекарственной форме, находятся в активном слое, и причем 20-30% общего количества микрочастиц деутетрабеназина, присутствующих в лекарственной форме, находятся в покрытии с немедленным высвобождением.

21. Лекарственная форма по п.20, включающая

а) микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 6 мг, причем общее количество микрочастиц деутетрабеназина составляет 0,5-3 мас.% относительно общей массы лекарственной формы, или

б) микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 12 мг, причем общее количество микрочастиц деутетрабеназина составляет 1-5 мас.% относительно общей массы лекарственной формы, или

с) микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 24 мг, причем общее количество микрочастиц деутетрабеназина составляет 5-10 мас.% относительно общей массы лекарственной формы.

22. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, причем микрочастицы деутетрабеназина имеют размер 1-30 мкм в диаметре, предпочтительно с D_{90} 15 мкм, D_{50} 10 мкм и/или D_{10} 3 мкм.

23. Способ лечения гиперкинетического двигательного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов.

24. Способ по п.23, причем двигательным расстройством является хорья, акатизия, дискинезия, тремор, тик, хорья, связанная с болезнью Гентингтона, поздняя дискинезия, тик, связанный с синдромом Туретта, леводопа-индуцированная дискинезия при болезни Паркинсона или дискинезия при церебральном параличе.

25. Способ по любому из пп.23-24, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из пп.1-22, причем введение однократной дозы осмотической лекарственной формы, которая включает микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 6 мг,

обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-беск}$ 91250-142750 ч·пг/мл, или обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое C_{max} меньше 4600 пг/мл, или

обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-беск}$ 730000-1142000 ч·пг/мл, или обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое C_{max} меньше 36800 пг/мл, или

обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее AUC_{0-24} 102500-200000 ч·пг/мл, или обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее C_{max} меньше 10000 пг/мл.

26. Способ по любому из пп.23-24, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из пп.1-22, причем введение однократной дозы осмотической лекарственной формы, которая включает микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 12 мг,

обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает

среднее геометрическое $AUC_{0-\infty}$ 182500-285500 ч·пг/мл, или обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое C_{max} меньше 9200 пг/мл, или

обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее AUC_{0-24} 205000-400000 ч·пг/мл, или обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее C_{max} меньше 20000 пг/мл.

27. Способ по любому из пп.23-24, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из пп.1-22, причем введение однократной дозы осмотической лекарственной формы, которая включает микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 24 мг,

обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-\infty}$ 365000-571000 ч·пг/мл, или обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое C_{max} меньше 18400 пг/мл, или

обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее AUC_{0-24} 410000-800000 ч·пг/мл, или обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее C_{max} меньше 40000 пг/мл.

28. Способ по любому из пп.23-24, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из пп.1-22, причем введение однократной дозы осмотической лекарственной формы, которая включает микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 36 мг,

обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-\infty}$ 547500-856500 ч·пг/мл, или обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое C_{max} меньше 27600 пг/мл, или

обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее AUC_{0-24} 615000-1200000 ч·пг/мл, или обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее C_{max} меньше 60000 пг/мл.

29. Способ по любому из пп.23-24, включающий пероральное введение субъекту один раз в день осмотической дозированной лекарственной формы по любому из пп.1-22, причем введение однократной дозы осмотической лекарственной формы, которая включает микрочастицы деутетрабеназина в общем количестве 48 мг,

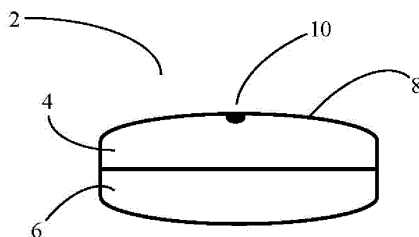
обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое $AUC_{0-\infty}$ 730000-1142000 ч·пг/мл, или обеспечивает профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее геометрическое C_{max} меньше 36800 пг/мл, или

обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее AUC_{0-24} 820000-1600000 ч·пг/мл, или обеспечивает в стационарном состоянии профиль общего α - и β -дигидродеутетрабеназина в плазме *in vivo*, который включает среднее C_{max} меньше 80000 пг/мл.

30. Способ по любому из пп.23-29, включающий введение осмотической дозированной лекарственной формы по любому пп.1-22, причем

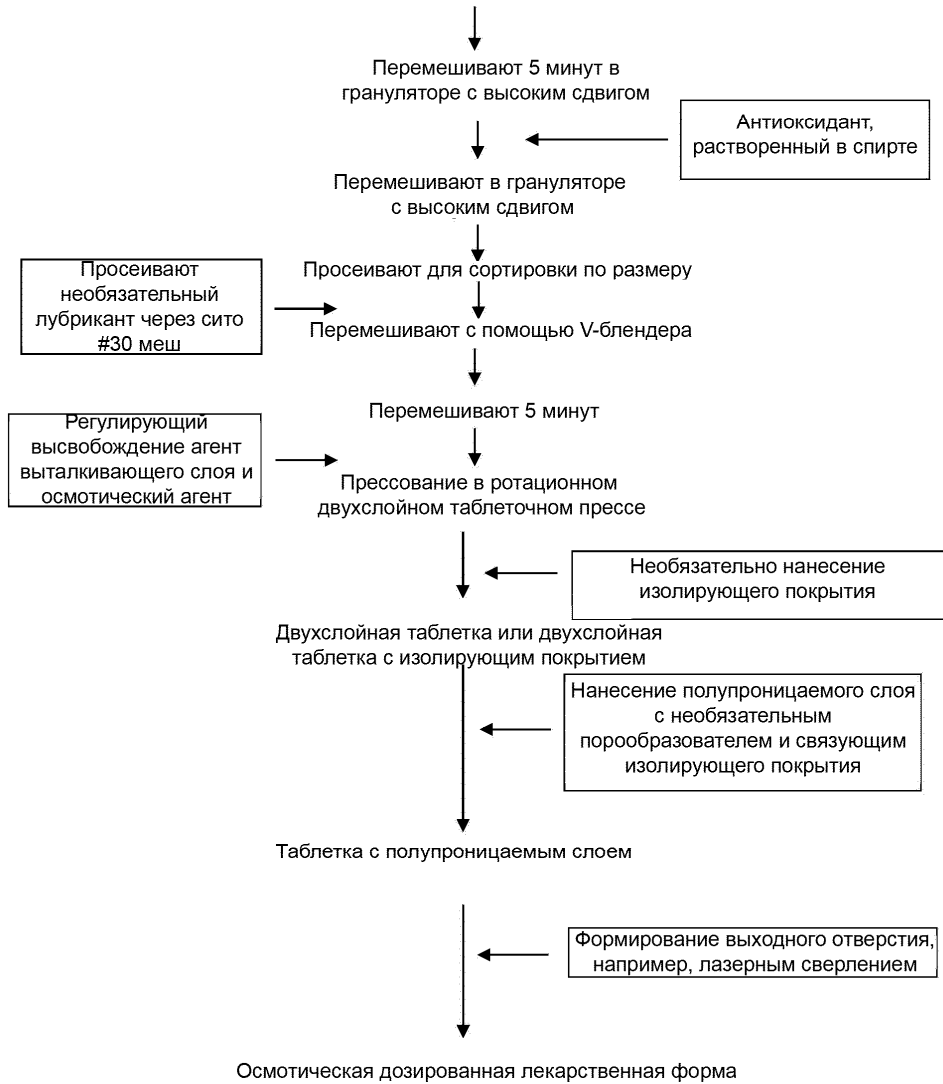
за 2 ч высвобождается не более 15% лекарственной композиции при испытании в 500 мл кислого фосфатного буфера при pH 3,0 с использованием аппарата для растворения USP II, или

за 8 ч высвобождается не более 60% лекарственной композиции при испытании в 500 мл кислого фосфатного буфера при pH 3,0 с использованием аппарата для растворения USP II.



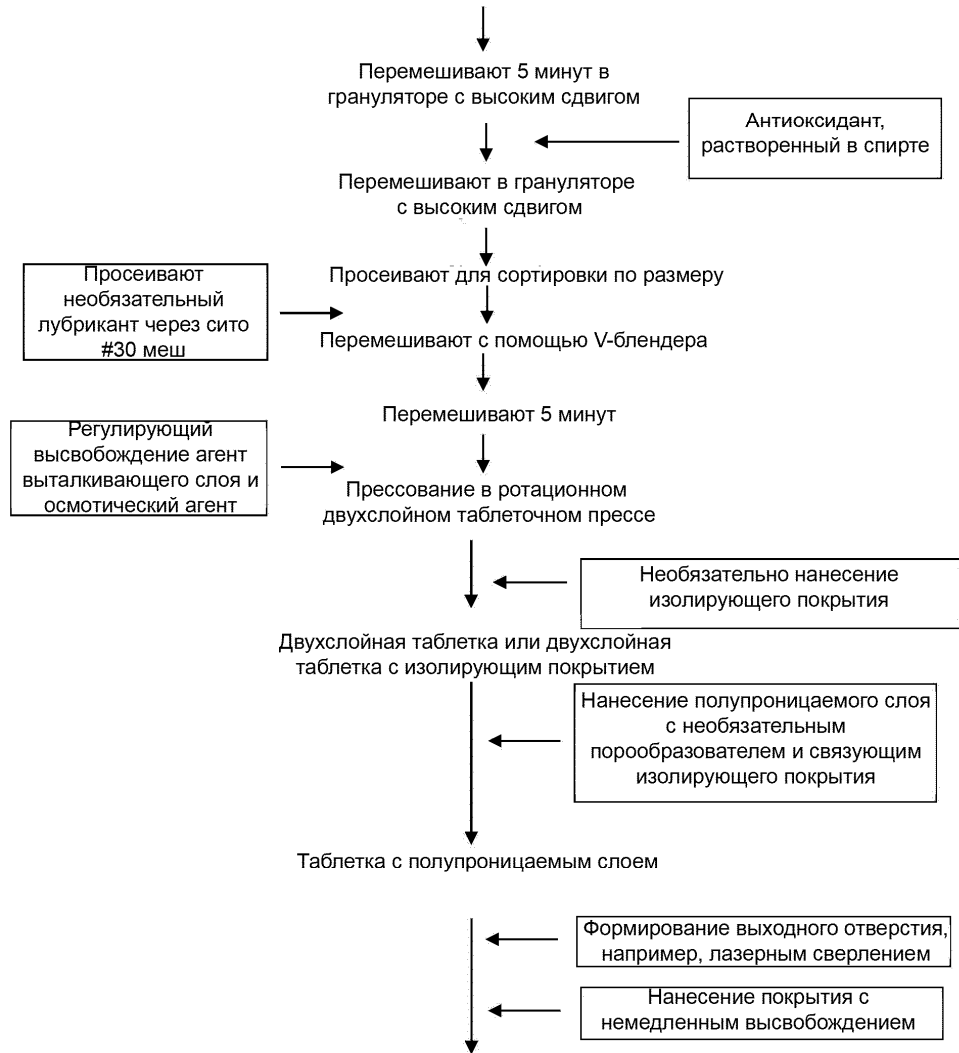
Фиг. 1

Получение активного слоя: просеивают агент, регулирующий высвобождение активного слоя, и лекарственную субстанцию через сито #30 меш и просеивают связующее вещество через сито #20 меш



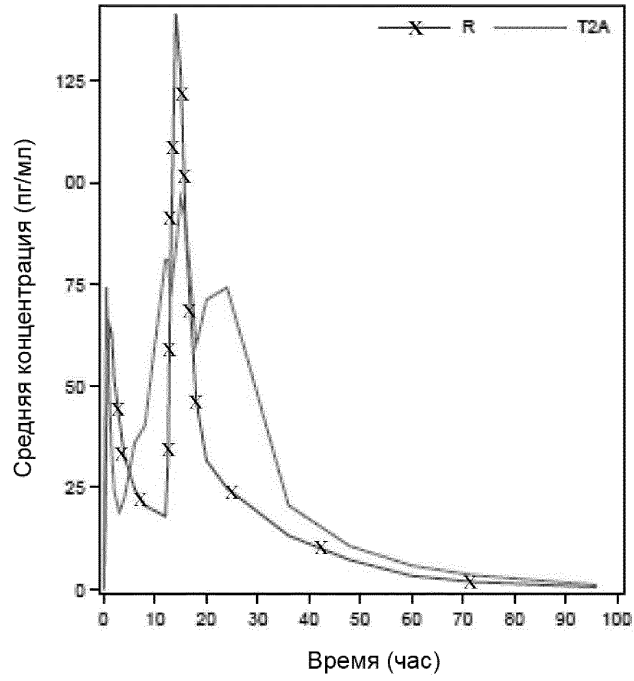
Фиг. 2А

Получение активного слоя: просеивают агент, регулирующий высвобождение активного слоя, и лекарственную субстанцию через сито #30 меш, и просеивают связующее вещество через сито #20 меш

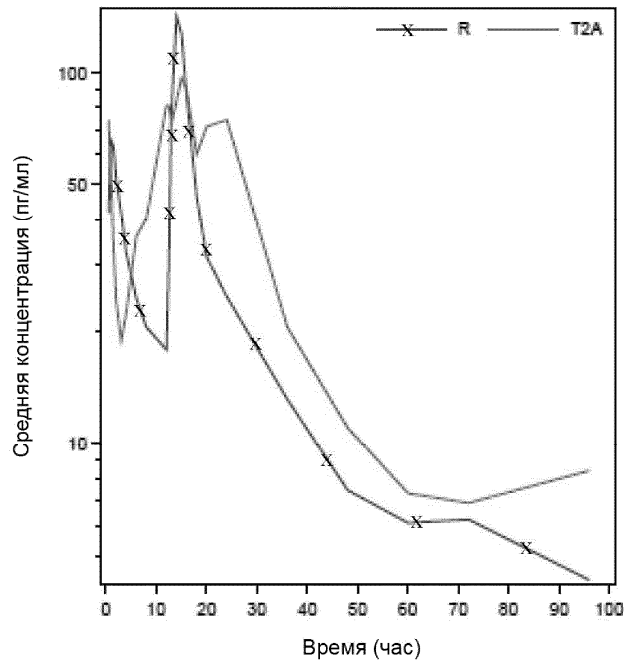


Осмотическая дозированная лекарственная форма

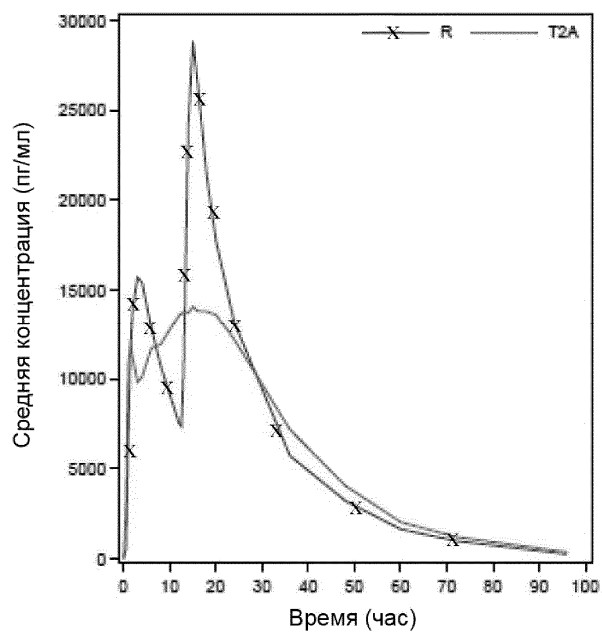
Фиг. 2В



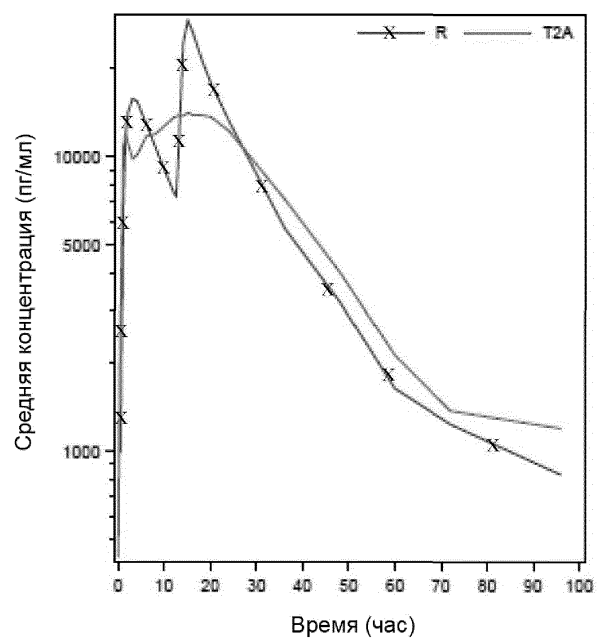
Фиг. 3А



Фиг. 3В



Фиг. 4А



Фиг. 4В

