

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **029180**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.02.28

(21) Номер заявки
201390804

(22) Дата подачи заявки
2011.12.01

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ЛАКОЗАМИДА ДЛЯ ПРИЕМА ОДИН РАЗ В СУТКИ

(31) 10193561.7; 61/419,153; 10193559.1;
61/419,158; 61/444,439; 61/444,447;
61/485,361; 61/485,354

(32) 2010.12.02; 2010.12.02; 2010.12.02;
2010.12.02; 2011.02.18; 2011.02.18;
2011.05.12; 2011.05.12

(33) EP; US; EP; US; US; US; US; US

(43) 2013.10.30

(86) PCT/EP2011/006027

(87) WO 2012/072256 2012.06.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮСБ ФАРМА ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Кавеллю Вилли, Шуберт Мартин
Александр (DE)**

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

(56) WO-A2-2010060624
WO-A1-2008086492
WO-A1-2011055385

(57) Лекарственная форма лактозамида с модифицированным высвобождением для приема один раз в сутки.

B1**029180****029180****B1**

Настоящее изобретение связано с лекарственными формами лакозамида с модифицированным высвобождением (МВ), предназначенными для приема один раз в сутки, а также со способами изготовления и применения указанных лекарственных форм.

Предварительная информация

Лакозамид - это противосудорожное средство, зарегистрированное в нескольких странах в качестве вспомогательной терапии при лечении парциальных припадков у взрослых. Предполагается, что лакозамид действует путем выборочного усиления медленной инактивации натриевых каналов; в ходе клинических испытаний препарат продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость. Лакозамид доступен в виде таблеток с немедленным высвобождением, растворов для перорального применения и растворов для внутривенных инъекций. Таблетки одобрены в виде единиц дозирования 50-200 мг для приема два раза в сутки; после такого приема максимальная равновесная нормализованная по дозе концентрация лакозамида ($C_{\max,ss,norm}$) в плазме составляет около 40-43 нг/мл/мг в популяции среднего объема распределения 50 л. T_{\max} достигается обычно на протяжении 1,4-1,5 ч после приема препарата. Растворимость лакозамида в воде составляет около 27 г/л; он быстро и полностью всасывается в организме животных, фактически подчиняясь кинетике первого порядка. Период полувыведения лакозамида составляет около 13-14 ч, что позволяет считать лакозамид идеальной лекарственной формой с немедленным высвобождением, предназначенной для приема два раза в сутки. До настоящего времени лекарственные формы лакозамида с модифицированным высвобождением известны не были.

Новейшие лекарственные формы лакозамида являются лекарственными формами с немедленным высвобождением. Эти лекарственные формы были запущены в серийное производство в виде таблеток Вимпат®. Ядро таблетки включает 200 мг лакозамида в качестве активного вещества, 40 мг кросповидона в качестве дезинтегрирующего вещества, 56 мг микрокристаллической целлюлозы типа 102, 50 мг гидроксипропилцеллюлозы (с низкой степенью замещения), 4 мг гидроксипропилцеллюлозы, 125,2 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы в качестве наполнителей и связующих веществ, а также 4,8 мг стеарата магния в качестве смазывающего вещества. Таблетки покрыты нефункциональной оболочкой. Такая таблетка высвобождает 98% активного вещества на протяжении 15 мин после контакта с водной средой.

Краткая информация об изобретении

Предметом данного изобретения является лекарственная форма лакозамида с контролируемым высвобождением для перорального приема, в состав которой входит лакозамид и вещество для замедления высвобождения лакозамида, при этом (а) приблизительно 8,5-50 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 1 ч, (b) приблизительно 15-72 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 2 ч, и/или (с) приблизительно 28-95 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 4 ч.

Лекарственные формы настоящего изобретения предпочтительно принимать один раз в сутки.

Данное изобретение также связано со способами изготовления и применения указанных лекарственных форм лакозамида с контролируемым высвобождением.

Описание чертежей

Фиг. 1. Фармакокинетика лакозамида в исследовании фазы I после перорального приема разовой дозы лакозамида 200 мг. Лечение А: лекарственная форма с модифицированным высвобождением, пример 19. Лечение В: лекарственная форма с модифицированным высвобождением, пример 20. Лечение С: лекарственная форма Вимпат® с немедленным высвобождением, пример 6.

Фиг. 2:

А: расчетная модель: профили всасывания в динамике для всасывания первого порядка;

В: сравнение профилей растворимости *in vitro* и расчетных профилей всасывания *in vivo*;

С: сравнение профилей растворимости *in vitro* и расчетных профилей всасывания *in vivo* (удерживающие устройства Sotax; 0,1н. HCl).

Фиг. 3. Расчетная модель профиля фармакокинетики лакозамида (А), прогнозируемого терапевтического эффекта на предмет сокращения частоты припадков (В), а также прогнозируемых нежелательных явлений (случаев головокружения) (С) как функция времени после многократного приема лекарственной формы с МВ (400 мг/сутки, прием один раз в сутки, интервал постоянной дозировки 24 ч, при константе скорости k_a 0,2/ч) по сравнению с твердой лекарственной формой с НВ (400 мг/сутки, прием 200 мг 2 раза/сутки, интервал постоянной дозировки 12 ч, k_a 2/ч).

Фиг. 4. Расчетная модель профиля фармакокинетики лакозамида (А), терапевтического эффекта на предмет сокращения частоты припадков (В), а также нежелательных явлений (случаев головокружения) (С) как функция времени после многократного приема лекарственной формы с МВ (400 мг/сутки, прием один раз в сутки, интервал постоянной дозировки 24 ч, константа скорости k_a 0,5/ч) по сравнению с твердой лекарственной формой с НВ (400 мг/сутки, прием 200 мг 2 раза/сутки, интервал постоянной дозировки 12 ч, k_a 2/ч).

Фиг. 5. Расчетная модель профиля фармакокинетики лакозамида (А), терапевтического эффекта на

предмет сокращения припадков (В), а также нежелательных явлений (случаев головокружения) (С) как функция времени после многократного приема лекарственной формы с МВ (400 мг/сутки, прием один раз в сутки, интервал постоянной дозировки 24 ч, константа скорости $k_a=0,14/ч$) по сравнению с твердой лекарственной формой с НВ (400 мг/сутки, прием 200 мг 2 раза/сутки, интервал постоянной дозировки 12 ч, $k_a=2/ч$).

Фиг. 6. Расчетная модель профиля фармакокинетики лакозамида как функция времени после многократного приема доз лакозамида 400 мг один раз в сутки при константе скорости $k_a=0,14/ч$ для лекарственной формы с МВ, пример 19 (лечение А, $k_a=0,14/ч$) и пример 6 (лечение С, $k_a=2/ч$), как показано во время исследования фазы I в примере 2.

Фиг. 7. Соотношение ФК-ФД (ожидаемых и измеренных значений) для изменения частоты припадков ($N=3055$ измерений).

Фиг. 8. Достижимое сокращение количества припадков в сутки (%) по отношению к суточной дозе лакозамида (на основании результатов модели E_{max}).

Детальное описание изобретения

Лечение эпилепсии лакозамидом обычно хорошо переносится при суточных дозах около 400-600 мг/сутки. Наиболее распространенными побочными эффектами являются головокружение, головная боль, диплопия и тошнота (в порядке убывания).

Невзирая на высокую общую противосудорожную эффективность и переносимость лакозамида, побочные эффекты препарата иногда ограничивают дозировку для приема. У пациентов с тяжелыми и/или фармакорезистентными припадками желательным является дальнейшее увеличение применяемой дозы лакозамида. Например, прием лакозамида один раз в сутки потребует повышения разовой дозы и, соответственно, приведет к увеличению риска возникновения побочных эффектов, если профиль побочных эффектов лекарственной формы для приема один раз в сутки не будет улучшен.

Соответственно, существует необходимость в лекарственных формах лакозамида с улучшенным (т.е. сниженным) соотношением побочных эффектов/эффективности и преимуществ/риска, а также необходимость в разработке способов применения этих лекарственных форм, поскольку подобные лекарственные формы и способы позволяют назначать схемы лечения с увеличенными дозами лакозамида. Упомянутые улучшенные лекарственные формы с увеличенными дозами лакозамида можно применять один раз в сутки, что обеспечит дополнительные преимущества для пациентов по сравнению с существующими лекарственными формами с немедленным высвобождением для приема два раза в сутки.

Применение известных лекарственных форм лакозамида с немедленным высвобождением (НВ) для перорального приема два раза в сутки приводит к резкому повышению концентрации лакозамида в плазме благодаря всасыванию в кишечнике, после чего наступает спад по причине выведения и/или метаболического расщепления. В случае многократного приема лекарственной формы с немедленным высвобождением перорально (при неизменном интервале приема препарата, например, около 12 ч), плато концентрации в равновесном состоянии "колеблется" на уровне постоянной средней концентрации, при этом отмечается максимальная равновесная концентрация лакозамида в плазме ($C_{max,ss}$, "максимальная") и минимальная равновесная концентрация лакозамида в плазме ($C_{min,ss}$, "минимальная"), что можно охарактеризовать как колебание между максимальной и минимальной концентрациями (КММ).

Заявители установили, что профиль побочных эффектов можно улучшить с помощью лекарственной формы лакозамида для перорального применения с модифицированным высвобождением (МВ), а также способов применения этих лекарственных форм, поскольку это позволит сохранить клиническую эффективность при лечении эпилепсии. "Улучшение" означает, например, сокращение количества случаев побочных эффектов лакозамида.

Заявители неожиданно установили, что частота побочных эффектов лакозамида напрямую зависит от максимальной равновесной концентрации лакозамида в плазме C_{max} (пример 1), тогда как эффективность лакозамида в лечении эпилепсии в значительной мере связана с равновесной AUC_{ss} (area under the curve - площадь под фармакокинетической кривой), т.е. с общим количеством лакозамида, которое всасывается после многократного приема (пример 54).

Заявители обнаружили, что твердая лекарственная форма лакозамида для перорального приема с МВ демонстрирует такую же AUC , что и таблетированная форма с немедленным высвобождением, но при этом C_{max} снижается (как снижается и КММ), а время T_{max} для достижения C_{max} пролонгируется, что сможет обеспечить ту же клиническую эффективность лакозамида, но с улучшенным профилем побочных эффектов (снижение количества побочных эффектов) после приема два раза в сутки по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением. Кроме этого, такая лекарственная форма с модифицированным высвобождением и способ применения позволят увеличить суточную дозу лакозамида, одновременно сохраняя ту же частоту побочных эффектов лекарственной формы с НВ, что и в случае меньшей медикаментозной нагрузки (фиг. 5С). Более того, такая лекарственная форма с модифицированным высвобождением позволяет принимать лакозамид один раз в сутки.

В ходе исследования фазы I (пример 2, фиг. 1) заявители определили фармакокинетику лакозамида в лекарственной форме с МВ и сравниваемую с ним лекарственную форму лакозамида с НВ.

Исходя из вывода, что побочные эффекты связаны с C_{max} (пример 1), при этом эффективность, в

первую очередь, связана с AUC (пример 54), а также исходя из результатов исследования фазы I (пример 2), заявители создали расчетную модель (симуляцию) для определения фармакокинетических параметров C_{\max} , C_{\min} , AUC, КММ и T_{\max} при многократном приеме твердой лекарственной формы лакозамида для перорального приема (примеры 3 и 4). С помощью симуляции заявители определили профиль всасывания лакозамида и, соответственно, профили фармакокинетического высвобождения твердых лекарственных форм лакозамида с МВ, которые приводят к сокращению C_{\max} (и снижению КММ) и пролонгированию времени T_{\max} для достижения C_{\max} по сравнению с сопоставимой твердой лекарственной формой лакозамида с НВ. Например, был определен оптимальный профиль высвобождения лекарственной формы лакозамида с МВ, имеющий результатом нижеследующее:

(i) сокращенное до минимума колебание между максимальной и минимальной концентрациями в плазме;

(ii) предварительно определенная AUC.

На следующем этапе заявители рассчитали количество нежелательных (побочных) эффектов, в частности, случаев головокружения, на основании такого оптимизированного профиля всасывания, исходя из соотношения между количеством нежелательных эффектов и максимальной (пиковой) концентрацией лакозамида в плазме, установленной после анализа предыдущих клинических исследований. Заявители установили, что профиль высвобождения, благодаря которому сократились колебания между максимальной и минимальной концентрациями лакозамида в плазме, приводит к сокращению количества нежелательных эффектов по сравнению с побочными эффектами существующих лекарственных форм лакозамида (пример 3).

Следовательно, настоящее изобретение предлагает лекарственную форму лакозамида с модифицированным высвобождением для перорального применения и способ его использования при сокращенной максимальной концентрации в плазме $C_{\max,ss}$, сокращении колебаний между максимальной и минимальной концентрациями (КММ), повышении $C_{\min,ss}$ и пролонгации $T_{\max,ss}$, при этом, по сути, сохраняя общее воздействие лакозамида на пациента, выражаемое в AUC_{ss} лекарственной формы по сравнению с сопоставимой лекарственной формой лакозамида с НВ.

Благодаря снижению КММ (снижению C_{\max}) твердая лекарственная форма лакозамида с МВ для перорального применения, создавая профиль всасывания лакозамида *in vivo* и профиль высвобождения, определенный путем моделирования настоящего изобретения, демонстрирует улучшенный профиль побочных эффектов (в частности, сокращение случаев головокружения) по сравнению с лекарственной формой с НВ. Тот факт, что данный профиль высвобождения обеспечивает сходное воздействие, свидетельствует о том, что его клиническая эффективность сопоставима с клинической эффективностью лекарственной формы с НВ.

В настоящем патенте указаны три альтернативных критерия растворимости, и лекарственная форма изобретения удовлетворяет по меньшей мере одному из них, предпочтительней двум или даже всем трем указанным критериям растворимости.

Путем симуляций в примерах 3 и 4 заявители неожиданно установили, что, например, в случае лекарственной формы лакозамида, демонстрирующей высвобождение лакозамида в объеме, который ведет к всасыванию лакозамида *in vivo*:

(a) в объеме около 8,5-50 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 15-70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(c) в объеме около 28-90 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

постоянное колебание между максимальной и минимальной концентрациями (KMM_{ss}) можно наблюдать после применения один раз в сутки при интервале дозировки 24 ч в том же диапазоне, что и KMM_{ss} , получаемом после приема лекарственной формы лакозамида с немедленным высвобождением два раза в сутки при интервале дозировки 12 ч. Соответственно, лекарственная форма с МВ делает возможным прием один раз в сутки, что обеспечит большее удобство и одновременно позволит сохранить ту же эффективность без учащения побочных эффектов.

Удобные лекарственные формы лакозамида для приема один раз в сутки являются лекарственными формами, которые после приема высвобождают в человеческом организме лакозамид в объеме, ведущем к константе скорости всасывания *in vivo* (k_a) от приблизительно 0,1/ч до приблизительно 0,5/ч или меньше. Соответствующую относительную скорость всасывания лакозамида можно увидеть в табл. 4. Например, подобная предпочтительная лекарственная форма с модифицированным высвобождением обеспечивает высвобождение лакозамида в объеме, приводящем к скорости всасывания лакозамида *in vivo* через 1 ч после приема на уровне около 9,5-39,2%, а через 2 ч - на уровне около 18,1-63,3% по отношению к общему содержанию принятого лакозамида. Одним примером внедрения данного изобретения является лекарственная форма лакозамида, которая после попадания в организм человека приводит к скорости всасывания *in vivo*, соответствующей по меньшей мере четырем, желательнее пяти, шести, семи, восьми, а еще желательнее всем приведенным значениям скорости всасывания по отношению к общему

объему принятого лакозамида (табл. А).

Таблица А

(a) около 9,5–39% на протяжении одного часа
(b) около 18–63% на протяжении двух часов
(c) около 26–78% на протяжении 3 часов
(d) около 33–87% на протяжении 4 часов
(e) около 45–95% на протяжении 6 часов
(f) около 55–98% на протяжении 8 часов
(g) около 63–99% на протяжении 10 часов
(h) около 70–99,8% на протяжении 12 часов
(i) больше 83,5% на протяжении 18 часов

Более предпочтительными являются те лекарственные формы лакозамида для приема один раз в сутки, которые обеспечивают высвобождение лакозамида в объемах, приводящих к тому, что всасывание *in vivo* в человеческом организме происходит при константе скорости всасывания (k_a) приблизительно от 0,1/ч до 0,3/ч. Относительные скорости всасывания в динамике подытожены в табл. 4 в данном документе. Одним примером внедрения данного изобретения является лекарственная форма лакозамида, которая после попадания в организм человека приводит к скорости всасывания *in vivo*, соответствующей по меньшей мере четырем, желательнее пяти, шести, семи, восьми, а еще желательнее всем приведенным значениям скорости всасывания по отношению к общему объему принятого лакозамида (табл. В).

Таблица В

(a) около 9,5–26% на протяжении одного часа
(b) около 18–45% на протяжении двух часов
(c) около 26–59% на протяжении 3 часов
(d) около 33–70% на протяжении 4 часов
(e) около 45–83,5% на протяжении 6 часов
(f) около 55–91% на протяжении 8 часов
(g) около 63–95% на протяжении 10 часов
(h) около 70–97% на протяжении 12 часов
(i) около 83,5–99,5% на протяжении 18 часов

Еще более предпочтительными являются те лекарственные формы лакозамида для приема один раз в сутки, которые обеспечивают высвобождение лакозамида в объемах, приводящих к тому, что всасывание *in vivo* в человеческом организме происходит при константе скорости всасывания (k_a) приблизительно от 0,1/ч до 0,2/ч. Относительные скорости всасывания в динамике подытожены в табл. 4 в данном документе. Одним примером внедрения данного изобретения является лекарственная форма лакозамида, которая после попадания в организм человека приводит к скорости всасывания *in vivo*, соответствующей по меньшей мере четырем, желательнее пяти, шести, семи, восьми, а еще желательнее всем приведенным значениям скорости всасывания по отношению к общему объему принятого лакозамида (табл. С).

Таблица С

(a) около 9,5–18% на протяжении одного часа
(b) около 18–33% на протяжении двух часов
(c) около 26–45% на протяжении 3 часов
(d) около 33–55% на протяжении 4 часов
(e) около 45–70% на протяжении 6 часов
(f) около 55–80% на протяжении 8 часов
(g) около 63–86,5% на протяжении 10 часов
(h) около 70–91% на протяжении 12 часов
(i) около 83,5–97% на протяжении 18 часов

Такая лекарственная форма обеспечивает колебание между максимальной и минимальной концентрациями *in vivo* после приема один раз в сутки приблизительно в том же объеме, что и лекарственная форма лакозамида с немедленным высвобождением, принимаемая два раза в сутки (табл. 5).

Наше удивление было вызвано и тем заключением, что всасывание лакозамида *in vivo* прямо и весьма тесно связано с профилем растворимости лекарственной формы лакозамида *in vitro* при измерении в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1N. HCl при 50 об/мин, так что константа скорости всасывания k_a практически совпадает с константой скорости растворения K_{diss} лекарственной формы лакозамида при измерении в вышеупомянутых условиях при 50 об/мин. Это обусловлено тем фактом, что лакозамид всасывается в человеческом организме очень быстро и в полном объеме, при этом константа кинетики всасывания k_a в значительной мере зависит

только от высвобождения лакозамида из галеновой лекарственной формы, что можно измерить при определенных условиях растворения *in vitro*, описание которых приведено здесь.

Соответственно, одним примером внедрения данного изобретения являются лекарственные формы лакозамида с модифицированным высвобождением, демонстрирующие константу скорости растворения K_{diss} приблизительно от 0,1/ч до 0,5/ч, желательно приблизительно от 0,1/ч до 0,3/ч, а еще желательнее приблизительно от 0,1/ч до 0,2/ч; наиболее желательным является значение приблизительно 0,1/ч и 0,15/ч при измерении в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин. В одном аспекте модифицированные лекарственные формы лакозамида в рамках данного изобретения высвобождают лакозамид в объемах, приблизительно отражающих скорость всасывания, указанную в табл. А, В и С, при измерении *in vitro* в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин.

Заявители также установили, что всасывание лакозамида *in vivo* коррелирует с профилем растворимости лекарственной формы лакозамида *in vitro* при измерении в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин, о чем подробнее сказано ниже. Соответственно, одним примером внедрения данного изобретения являются лекарственные формы лакозамида с модифицированным высвобождением, демонстрирующие константу скорости растворения K_{diss} приблизительно от 0,1/ч до 0,5/ч, желательно приблизительно от 0,1/ч до 0,3/ч, а еще желательнее приблизительно от 0,1/ч до 0,2/ч при измерении в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

Всякий специалист хорошо понимает, что в зависимости от использованной технологии и неактивных веществ любая лекарственная форма с модифицированным высвобождением может также демонстрировать повышенное начальное высвобождение ("всплеск") лакозамида, например, приблизительно от 5 до 25% от общего объема лакозамида в лекарственной форме. Такие лекарственные формы с изначальным всплеском лакозамида в пределах первого часа охвачены данным изобретением в той мере, насколько скорость растворения во временных точках (например, на 2, 4 или 8 ч и т.д.) находится в рамках диапазона, приведенного и заявленного дальше. Изначальный всплеск может обуславливаться, например, соприкосновением лакозамида с поверхностью лекарственной формы во время производства. Контролируемый всплеск можно получить, например, путем нанесения внешней оболочки с немедленным высвобождением на лекарственную форму с модифицированным высвобождением так, чтобы упомянутая оболочка с немедленным высвобождением содержала предварительно установленное количество лакозамида, которое будет высвобождаться во время всплеска. Желательно, чтобы по сравнению с желаемыми профилями растворения, приведенными выше, изначальный всплеск лакозамида не превышал 30%, предпочтительнее, чтобы он составлял не более 20% или даже 10%, наиболее желательным является уровень ниже 5% от общего содержания лакозамида в лекарственной форме. Наибольшее предпочтение отдается тем лекарственным формам лакозамида, которые демонстрируют скорость высвобождения лакозамида *in vitro*, полностью соответствующую профилям растворения *in vitro*, описанным в настоящем документе.

К нашему удивлению заявители установили, что, например, лекарственная форма лакозамида, демонстрирующая высвобождение лакозамида *in vitro*:

(a) в объеме около 8,5-50 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 15-70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(c) в объеме около 28-90 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

при этом, что высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительно измеряется по способу USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин. или при 75 об/мин (предпочтение отдается второму), показывает желаемый профиль всасывания *in vitro* в соответствии с таблицами А и 4 этой спецификации, при этом постоянное колебание между максимальной и минимальной концентрациями (KMM_{ss}) приблизительно в 8,5-32% наблюдается при условии, что прием лакозамида осуществляется два раза в сутки с интервалом дозировки 12 ч, по сравнению с KMM_{ss} лекарственной формы лакозамида с немедленным высвобождением приблизительно 45-50%.

Соответственно, один аспект настоящего изобретения касается твердого лекарственного препарата, предназначенного для перорального введения лакозамида один раз в сутки, что обеспечивает нормализованную по дозе равновесную максимальную концентрацию лакозамида $C_{max,ss,norm}$ приблизительно 0,016-0,023 или приблизительно 0,018-0,023; предпочтение отдается варианту 0,016-0,0215, или же приблизительно 0,018-0,0215 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида на дозу, вводимую пациентам со средним объемом распределения 50 л (табл. 5 и 7).

В качестве примера: чтобы обеспечить при введении дозы в 400 мг один раз в сутки типичное значение C_{max} , равновесная концентрация в плазме после приема лекарственных форм с модифицированным высвобождением, предусмотренных настоящим изобретением, составляет приблизительно 6,4-9,2 мкг/мл плазмы, предпочтительнее приблизительно 7,2-9,2 мкг/мл плазмы или 6,4-8,6 мкг/мл плазмы, еще пред-

почтительнее приблизительно 7,2-8,6 мкг/мл плазмы у пациентов со средним объемом распределения 50 л. Чтобы обеспечить при приеме один раз в сутки 600 мг дозы типичное значение $C_{\max,ss}$, равновесная концентрация в плазме после приема лекарственных форм с модифицированным высвобождением, предусмотренных настоящим изобретением, составляет приблизительно 9,6-13,8 мкг/мл плазмы, предпочтительнее приблизительно 10,8-13,8 мкг/мл плазмы или 9,6-12,9 мкг/мл плазмы, еще предпочтительнее приблизительно 10,8-12,9 мкг/мл плазмы у пациентов со средним объемом распределения 50 л.

Еще один аспект настоящего изобретения касается твердого лекарственного препарата, предназначенного для перорального введения лакозамида один раз в сутки, что обеспечивает временную точку $T_{\max,ss}$ для получения максимальной равновесной концентрации лакозамида в плазме после приема препарата на протяжении от 4 до 10 ч, предпочтительнее приблизительно от 5 до 9 ч, еще предпочтительнее приблизительно от 6,5 до 9 ч или приблизительно 6,8-8,6 ч (табл. 5 и 7). Для сравнения, лекарственные формы лакозамида с немедленным высвобождением при приеме два раза в сутки обеспечивают $T_{\max,ss}$ приблизительно в 1,5 ч.

Еще один аспект настоящего изобретения касается твердого лекарственного препарата, предназначенного для перорального введения лакозамида один раз в сутки, что обеспечивает нормализованную по дозе равновесную AUC ($AUC_{ss,norm}$) приблизительно 0,36-0,42 мкг/мл плазмы/мг на каждую введенную дозу лакозамида, предпочтительнее приблизительно 0,400 мкг/мл плазмы/мг лакозамида на дозу у пациентов со средним объемом распределения 50 л (табл. 5 и 7).

Еще один аспект настоящего изобретения касается твердого лекарственного препарата, предназначенного для перорального введения лакозамида один раз в сутки, что предполагает поступление лакозамида в организм животных для получения колебаний между максимальной и минимальной концентрациями (КММ) менее 82%, предпочтительнее менее 70%, еще предпочтительнее менее 55% или даже менее 45%. Более того, исходя из данного открытия, были получены образцы лекарственных форм, которые обеспечивают КММ от 45 до 54%, что можно прогнозировать на основании изначальных клинических исследований.

Еще один аспект настоящего изобретения касается твердого лекарственного препарата, предназначенного для перорального введения лакозамида один раз в сутки, что обеспечивает нормализованные по дозе равновесные минимальные уровни в плазме $C_{\min,ss,norm}$ 0,0095-0,015, предпочтительнее 0,01-0,014 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида на дозированную единицу у пациентов со средним объемом распределения 50 л.

Один аспект настоящего изобретения касается твердого лекарственного препарата, предназначенного для перорального введения лакозамида один раз в сутки, что обеспечивает:

(а) нормализованную по дозе равновесную максимальную концентрацию лакозамида $C_{\max,ss,norm}$ приблизительно 0,016-0,023 или приблизительно 0,018-0,023, предпочтение отдается варианту приблизительно 0,016-0,0215 или 0,018-0,0215 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида на дозу, вводимую пациентам со средним объемом распределения 50 л;

(б) нормализованную по дозе равновесную минимальную концентрацию в плазме $C_{\min,ss,norm}$ 0,0095-0,015, предпочтительнее 0,01-0,014 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида на дозированную единицу у пациентов со средним объемом распределения 50 л;

(с) временную точку $T_{\max,ss}$ для достижения максимальной равновесной концентрации лакозамида в плазме после приема препарата через 4-10 ч, предпочтительнее приблизительно от 5 до 9 ч, еще предпочтительнее приблизительно от 6,5 до 9 ч или приблизительно 6,8-8,6 ч.

Еще один аспект настоящего изобретения касается способа профилактики, облегчения и/или лечения заболевания центральной нервной системы, предполагающего назначение лекарственной формы лакозамида для приема два раза в сутки с высвобождением:

(а) в объеме около 8,5-50 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(б) в объеме около 15-72 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(с) в объеме около 28-95 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

при этом, что высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительно измеряется по способу USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин, при этом постоянное колебание между максимальной и минимальной концентрациями (КММ_{ss}) приблизительно в 8,5-32% наблюдается при условии, что прием лакозамида осуществляется два раза в сутки с интервалом в 12 ч, по сравнению с КММ_{ss} лекарственной формы лакозамида с немедленным высвобождением приблизительно 45-50%.

Еще один аспект настоящего изобретения касается такого способа профилактики, облегчения и/или лечения заболевания центральной нервной системы, при котором заболевание выбирается из боли, эпилепсии, нарушений, связанных с эпилептическими припадками, эссенциального тремора, биполярного расстройства, шизофрении, синдрома навязчивых состояний, дискинезии или расстройств, связанных с чрезмерной возбудимостью.

Еще один аспект настоящего изобретения касается способа профилактики и/или лечения эпилепсии

или состояний, связанных с эпилептическими припадками.

Еще один аспект настоящего изобретения касается такого способа профилактики, облегчения и/или лечения заболевания центральной нервной системы, при котором частота побочных эффектов снижена по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением, содержащей такое же количество лакозамида и высвобождающей свыше 80% лакозамида в первые 30 мин при условии измерения по способу USP (издание 24), способ <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

Еще один аспект настоящего изобретения касается такого способа профилактики, облегчения и/или лечения заболевания центральной нервной системы, при котором частота припадков снижена по сравнению с частотой припадков, достигаемой путем приема лекарственной формы с немедленным высвобождением, содержащей такое же количество лакозамида и высвобождающей свыше 80% лакозамида в первые 30 мин при условии измерения по способу USP (издание 24), способ <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

Еще один аспект настоящего изобретения касается способа профилактики, облегчения и/или лечения заболевания центральной нервной системы, предполагающего назначение лекарственной формы для введения два раза в сутки лекарственной формы лакозамида с интервалом дозировки около 12 ч.

Определения.

k_a - это константа скорости всасывания, которая может быть использована для описания первого порядка всасывания препарата с помощью дифференциального уравнения $dC(t)/dt = -k_a \times C(t)$ для всасывания, где $C(t)$ = концентрация лакозамида во время t после приема.

K_{diss} - это константа скорости растворения, которая может быть использована для описания растворения препарата в лекарственной форме после кинетики первого порядка с помощью дифференциального уравнения $dD(t) = k_{diss} \times D(t)$, где $D(t)$ - объем растворяемого лакозамида (% от общего объема); t - время (в часах) после начала эксперимента по растворению. Растворяемый объем $D(t)$ лекарственной формы лакозамида с модифицированным высвобождением можно описать как сумму эффекта всплеска (если таковой наблюдается) и модифицированного высвобождения лакозамида в соответствии с формулой $D(t) = \text{всплеск} + (100 - \text{всплеск}) \times (1 - \exp(-k_{diss} \times t))$, при этом всплеск является изначально (в пределах больше 1 ч) растворенным объемом в % от общего объема лакозамида в лекарственной форме.

" C_{max} " - максимальная достижимая концентрация лакозамида в плазме.

" $C_{max,ss}$ " - максимальная достижимая равновесная концентрация лакозамида в плазме.

" $C_{max,ss,norm}$ " - это $C_{max,ss}$, нормализованная путем деления $C_{max,ss}$ на объем лакозамида в одной дозированной единице. Например, $C_{max,ss,norm}$ для лекарственной формы 200 мг для приема два раза в сутки определяется путем деления $C_{max,ss}$ на 200 мг.

" C_{min} " - минимальная достижимая концентрация лакозамида в плазме.

" $C_{min,ss}$ " - минимальная достижимая равновесная концентрация лакозамида в плазме.

" $C_{min,ss,norm}$ " - это минимальная равновесная концентрация лакозамида в плазме $C_{min,ss}$, измеренная после многократного приема лакозамида, нормализованная путем деления $C_{min,ss}$ на одну дозированную единицу. Например, $C_{min,ss,norm}$ для лекарственной формы 200 мг для приема два раза в сутки определяется путем деления $C_{min,ss}$ на 200 мг.

" T_{max} " (или " t_{max} ") - интервал времени между приемом определенной дозы лакозамида и точкой во времени, когда достигается C_{max} .

" $T_{max,ss}$ " (или " $t_{max,ss}$ ") - интервал времени между приемом определенной дозы лакозамида и точкой во времени, когда достигается $C_{max,ss}$.

" AUC_{τ} " - площадь под кривой зависимости концентрации от времени в пределах интервала дозирования τ .

" $AUC_{\tau,ss}$ " - площадь под кривой зависимости концентрации от времени в пределах интервала дозирования τ в условиях равновесности.

" $AUC_{\tau,ss,norm}$ " применяется для площади под кривой в условиях равновесности при нормализации по принятой единице дозирования. Отражает общий объем введенного лакозамида и определяется с помощью $AUC_{\tau,ss,norm} = AUC_{\tau,ss} / \text{доза}$.

"КММ" - колебание между максимальной и минимальной концентрациями, указывает на колебания концентрации лакозамида в плазме. Определяется с помощью следующей формулы: $\text{КММ} = (C_{max,ss} - C_{min,ss}) / AUC_{\tau,ss} \times \tau$, где τ - применяемый интервал дозирования в часах.

"Равновесность" - равновесие, достигаемое после многократного приема медицинского препарата, при котором объем полученного активного вещества (активного препарата) соответствует объему, выведенному во время интервала дозирования и приводящему, например, к постоянной концентрации в плазме. Для пероральных лекарственных форм настоящего изобретения "равновесностью" многократных доз называют колебания между максимальным (например, $C_{max,ss}$) и минимальным (например, $C_{min,ss}$) значениями, где максимальное и минимальное значения (в частности, $C_{max,ss}$ и $C_{min,ss}$), по сути, неизменны на протяжении нескольких интервалов введения. "Равновесность", например, может быть достигнута путем приема лекарственной формы для перорального применения, которая содержит предопределенный объем активного вещества при постоянном интервале введения.

Термин "средний объем распределения" или "средний объем распределения 50 л" в связи с фармакокинетическими значениями, например, C_{\max} , C_{\min} или AUC, отражает то, что фармакокинетические параметры, определенные для некоторой лекарственной формы при другом объеме распределения (например, в других популяциях пациентов), можно нормализовать до "среднего объема распределения" или "среднего объема распределения 50 л", умножив на соответствующий объем распределения и разделив на средний объем распределения.

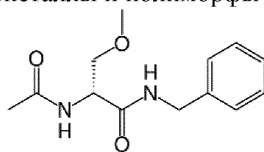
Термин "приблизительно", используемый в данной спецификации, означает, что определенное значение может отклоняться на $\pm 10\%$ от установленного значения.

"Способ USP (издание 24) <711>" относится к испытанию растворения лекарственного препарата *in vitro*, описанному в способе 711 Фармакопеи США, издание 24, и включенному в данный документ путем ссылки.

Термин "производное соединение" в отношении определенного класса вспомогательных веществ используется, например, в словосочетаниях "производное соединение целлюлозы" или "производное соединение винилацетата"; к нему относятся сложные эфиры, простые эфиры и амиды подходящих функциональных групп, если это применимо и употребляется специалистами.

Термин "животное" в контексте данного документа применяется конкретно к млекопитающим. Термин "животное" в контексте этого документа также касается людей.

Термин "лакозамид" применяется для обозначения (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамида. Лакозамид может иметь энантиомерную чистоту минимум 90% энантиомера (R), желательно минимум 95, 97, 98 или даже 99% энантиомера (R). Термин "лакозамид" подразумевает аморфные формы, кристаллы, сокристаллы и полиморфы лакозамида.



лакозамид

Термин "сокристалл" лакозамида относится к сокристаллам, сформированным из лакозамида со вторым соединением, при этом сокристаллы лакозамида отличаются по кристаллической структуре и соответствующим свойствам от "моно"-кристаллов, которые формируются исключительно из лакозамида и/или упомянутого второго соединения или кислоты. Второе соединение в сокристалле может обладать или не обладать фармакологической активностью. Примеры сокристаллов - это сокристаллы, сформированные из лакозамида и тримезиновой кислоты или из лакозамида и фумаровой кислоты.

Термин "порошок" в данном документе означает сухое мелкозернистое химическое вещество, например, сухой мелкозернистый активный ингредиент. Термином "порошок" обозначаются также соединения. Порошок может быть тщательно перемешанной смесью минимум одного активного ингредиента и минимум одного неактивного вещества. Порошок может быть предназначен для внутреннего или внешнего использования. Частицы порошка могут иметь средний диаметр от 1 до 500 мкм. Также в понятие включается порошок, определяемый в Фармакопее США (USP) в определении <1151>, включенном в данный документ путем ссылки.

В данном документе термин "гранула" означает скопление/объединение отдельных твердых частиц порошка в большие многочастичные структуры. Гранула может иметь оболочку. В частности, гранула данного изобретения может быть в оболочке, желательно функциональной, как указано в этом документе. Гранулы могут иметь средний диаметр приблизительно от 50 до 2000 мкм или приблизительно от 100 до 1000 мкм. Термин "гранула" также означает микросферу. Также в понятие включается гранула, определяемая в USP в определении <1151>, включенном в данный документ путем ссылки.

"Ситовой анализ" гранул/порошков был выполнен и оценен в соответствии с 2.9.12 Европейской фармакопеи (EP) и 2.9.38 EP. D_{10} , D_{50} и D_{90} представляют собой массовые диаметры, коррелирующие с 10, 50 и 90% массы исследуемых гранул/порошков соответственно.

Термин "микросфера" применяется к небольшим твердым, обычно сферическим массам, включая активный ингредиент и в некоторых случаях минимум одно неактивное вещество. Микросферу можно производить путем грануляции, сжатия и/или формования. Микросферы могут иметь средний диаметр приблизительно от 100 до 3000 мкм или приблизительно от 200 до 2000 мкм. Также в понятие включается микросфера, определяемая в USP <1151>, включенном в данный документ путем ссылки.

Термин "таблетка" означает твердую дозированную лекарственную форму, содержащую минимум одно медицинское вещество (активное вещество) и в некоторых случаях минимум один фармацевтически приемлемый разбавитель и/или неактивное вещество. Таблетка может содержать как минимум один активный ингредиент и типичный разбавитель (наполнитель), связующее вещество и смазывающее вещество. В настоящем изобретении сопоставимые таблетки с НВ могут содержать дезинтегрирующее вещество. Таблетки с МВ данного изобретения могут содержать матричное замедляющее вещество и/или иметь функциональную оболочку в соответствии с описанием, приведенным здесь. Таблетки данного изобретения, в частности, покрытые оболочкой или матричные таблетки, могут иметь размер в диапазоне

приблизительно 5-30 мм, желательно около 7-20 мм. Если таблетка круглой формы, размер обозначает диаметр таблетки. Если таблетка овальной формы, размер обозначает длину продольной оси, если не указано иного. Размер может составлять приблизительно минимум 5 мм, минимум 6 мм, минимум 7 мм, минимум 8 мм, минимум 9 мм или минимум 10 мм. Размер может составлять приблизительно максимум 20 мм или максимум 30 мм. Если таблетка овальной формы, ее типичные размеры по продольной оси могут колебаться приблизительно от 7 и до 30 мм, предпочтительно от 10 до 20 мм, а типичные размеры по поперечной оси - приблизительно от 4 до 12 мм, предпочтительно от 6 до 10 мм. Также включается понятие таблетки, определяемое в USP <1151>, включенном в данный документ путем ссылки.

Термин "мини-таблетка" применяется к подвиду таблеток. Мини-таблетка может быть таблеткой с типичным диаметром от 1 до 4 мм и высотой от 1 до 4 мм.

Термин "капсула" обозначает твердую дозированную лекарственную форму, в которой лекарство заключено в твердый или мягкий растворимый контейнер или "оболочку". Контейнер или оболочка могут состоять из желатина, крахмала и/или других растворимых веществ. Также в понятие включается капсула, определяемая в USP в определении <1151>, включенном в данный документ путем ссылки.

Термины "многократные дозированные единицы" и "многократные дозированные лекарственные формы" используются в данном документе параллельно для обозначения дозированных лекарственных форм небольшого размера, не превышающего приблизительно 4 мм, предпочтительно менее около 3 мм, еще предпочтительнее менее около 2,5 или даже 2 мм. "Многократные дозированные единицы" или "многократные дозированные лекарственные формы" содержат лактозамид в количестве ниже его разовой дозы, которую можно принимать в определенное время, т.е. обычно менее 25 мг, предпочтительнее менее 20 мг, менее 15 мг, менее 10 мг и даже менее 5, 4, 3, 2 или 1 мг лактозамида на физическую единицу. Соответственно, прием разовой дозы лактозамида подразумевает прием нескольких таких дозированных лекарственных форм. Под "многократными дозированными единицами" или "многократными дозированными лекарственными формами" подразумеваются порошок/частицы, микросферы, мини-таблетки или гранулы, которые могут быть покрыты оболочкой перед дальнейшей обработкой и/или приемом и/или быть упакованы в пакетики или капсулы. "Многократные дозированные единицы" или "многократные дозированные лекарственные формы" могут быть спрессованы в диспергируемые таблетки, состоящие из порошка/частиц, микросфер, минитаблеток или гранул, как будет подробнее изложено далее. Каждая "многократная дозированная единица" (например, каждая микросфера, гранула или мини-таблетка) является преимущественно полнофункциональной единицей, обладающей средними показателями растворимости *in vitro*, определенными далее в настоящей спецификации.

Термин "разовая дозированная единица" или "разовая дозированная лекарственная форма" в контексте данного документа относится к лекарственным формам лактозамида, обычно содержащим минимум половину разовой дозы лактозамида для приема в определенное время, т.е. не менее 25 мг лактозамида, а предпочтительнее минимум приблизительно 50 или 100 мг или даже свыше 200 мг лактозамида. Средний размер разовой дозированной лекарственной формы обычно составляет приблизительно минимум 4 мм, а предпочтительнее минимум 5 мм для каждой физической единицы. Разовые дозированные лекарственные формы являются физическими единицами, каждая из которых обладает свойствами растворимости, приведенными в этом документе. После дезинтеграции разовые дозированные лекарственные формы, например, таблетки или драже, обычно не распадаются на отдельные функциональные единицы.

В данном изобретении термины "вещество, контролирующее высвобождение" и "вещество, замедляющее высвобождение" описывают вещество, присутствующее в твердой фармацевтической лекарственной форме, в которую входит такое активное вещество как лактозамид, при этом вещество, контролирующее высвобождение, может замедлять высвобождение активного вещества из лекарственной формы по сравнению с лекарственными формами активного вещества с немедленным высвобождением. В случае присутствия в матрице твердой лекарственной формы вещество, контролирующее высвобождение, называется "матричным замедляющим веществом" или "матричным контролирующим веществом". Высвобождение *in vitro* можно измерить с помощью способа USP (издание 24) <711>, описание которого приведено здесь.

В настоящем изобретении матрица твердой лекарственной формы, упомянутая матрица, содержащая матричное замедляющее вещество, называется в данном документе "матрицей с контролируемым высвобождением" или "матрицей с модифицированным высвобождением".

Термин "матричная таблетка" применяется к таблетке, содержащей "матрицу с контролируемым высвобождением" или "матрицу с модифицированным высвобождением", в соответствии с приведенным здесь определением. "Матричная таблетка" может иметь или не иметь функциональной оболочки.

В настоящем изобретении оболочка и/или пленочная оболочка твердой лекарственной формы, вышеупомянутая оболочка и/или пленочная оболочка, содержащая вещество, контролирующее высвобождение, в контексте данного документа называется "слоем, контролирующим высвобождение" или "слоем, модифицирующим высвобождение".

Термин "функциональная оболочка" в контексте данного документа применяется к понятию слоя, контролирующего высвобождение, в частности, слоя, контролирующего высвобождение лактозамида,

который окружает ядро, например, матрицу, содержащую лакозамид.

Термин "нефункциональная оболочка" или "нефункциональная пленочная оболочка" в контексте данного документа применяется к понятию оболочки, которая не оказывает существенного влияния на высвобождение лакозамида из лекарственной формы. В частности, термин "нефункциональная пленочная оболочка" или "нефункциональная оболочка" применяется к оболочке твердой лекарственной формы, содержащей активное вещество, например, лакозамид, при этом оболочка существенно не замедляет высвобождение активного вещества из лекарственной формы по сравнению с твердой лекарственной формой без оболочки. Термин "нефункциональная оболочка" или "нефункциональная пленочная оболочка" может, тем не менее, предполагать некоторые качества, которые не связаны с растворением лакозамида, например, вкус, цвет или физическую целостность таблетки.

Термины "лекарственная форма с контролируемым высвобождением" и "лекарственная форма с модифицированным высвобождением" (сокращенно "лекарственная форма с МВ"), используемые здесь параллельно, описывают твердую фармацевтическую лекарственную форму, которая содержит активное вещество, например, лакозамид, и вещество, контролирующее высвобождение, при этом вещество, контролирующее высвобождение, может замедлять высвобождение активного вещества из лекарственной формы по сравнению с лекарственными формами активного вещества с немедленным высвобождением.

Используемый в контексте данного документа термин "лекарственная форма с немедленным высвобождением" применяется к твердой лекарственной форме, содержащей активное вещество, например, лакозамид, которая немедленно высвобождает не менее 90, 95 или 97 мас.% от общего содержания активного вещества через 15 или 30 мин после приема, при этом высвобождение активного вещества *in vitro* измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат для растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В контексте данного документа термин "многократный прием" или "многократная дозировка" применяется к приему или дозировке на протяжении 2 или больше дней. Термины "многократный прием" или "многократная дозировка" могут применяться к приему или дозировке на протяжении минимум 2 дней, минимум 3 дней, минимум 4 дней, минимум 5 дней, минимум 6 дней, минимум 7 дней (недели) или больше или же на протяжении минимум 2 недель, минимум 3 недель, минимум 4 недель (одного месяца) или дольше, минимум 2 месяцев, минимум 3 месяцев или дольше. В частности, термин "многократный прием" или "многократная дозировка" означает дозировку на протяжении периода, достаточного для достижения равновесной концентрации лакозамида в плазме, например, на протяжении минимум 3 дней, минимум 4 дней, минимум 5 дней, минимум 6 дней, минимум 7 или более дней, а также на протяжении более длительных периодов, указанных в данном документе.

Термин "гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения" применяется к низкосамещенному гидроксипропиловому эфиру целлюлозы. По сравнению с гидроксипропилцеллюлозой гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения содержит лишь небольшую часть трех свободных гидроксильных групп на подгруппу глюкозы, преобразованной в гидроксипропиловый эфир. В случае высушивания при 105°C на протяжении 1 ч она обычно содержит не менее 5,0%, но не более 16,0% гидроксипропоксильных групп ($-\text{OCH}_2\text{CHONCH}_3$). "Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения" минимально растворяется или вообще не растворяется в воде и, соответственно, не формирует вязких растворов. Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения широко используется в твердых дозированных лекарственных формах для перорального применения. В основном она используется в качестве дезинтегрирующего вещества, а также связующего вещества для таблеток и гранул при сухой или влажной грануляции.

"Вязкость" в контексте данного документа, в частности, определяется капиллярной вязкостью Убелодет преимущественно по способу USP (издание 24) <911>.

Твердая лекарственная форма.

В настоящем изобретении лекарственные формы лакозамида были разработаны с учетом необходимого профиля высвобождения. Предоставляются экспериментальные данные по всасыванию лакозамида, полученные с помощью проверенной модели всасывания в кишечнике *in vitro* (способ USP (издание 24) <711>, испытание на растворимость). Две из этих лекарственных форм с контролируемым высвобождением прошли оценку в ходе испытания фармакокинетики на людях и продемонстрировали прогнозируемые качества *in vivo*, т.е. прямую зависимость между растворением *in vivo* и всасыванием *in vivo* и снижением общего количества побочных эффектов по сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением с тем же содержанием лакозамида. Это демонстрирует и подтверждает, что применяемая нами модель *in vitro* дает возможность спрогнозировать результаты *in vivo*.

В ходе исследования фармакокинетики фазы I с участием людей заявители определили фармакокинетику двух лекарственных форм лакозамида с МВ и сравниваемой с ними лекарственной формы лакозамида с НВ. В данном исследовании заявители определили фармакокинетические параметры C_{max} и T_{max} для двух лекарственных форм с МВ после приема разовой дозы лакозамида с каждой из двух лекарственных форм с МВ. Результаты показали прямую связь *in vitro/in vivo* и продемонстрировали отсроченное всасывание лакозамида с более низкими максимальными концентрациями лакозамида для обеих лекарственных форм с МВ по сравнению с лекарственными формами лакозамида с НВ. Кроме этого, по

результатам предыдущих исследований было известно, что всасывание и элиминация (выведение и/или метаболическое расщепление) лакозамида можно описать с помощью кинетики первого порядка. При смоделированном компьютерном расчете параметры C_{\max} и T_{\max} , определенные экспериментально после приема разовой дозы лакозамида в двух лекарственных формах с модифицированным высвобождением, экстраполируются на фармакокинетические параметры C_{\max} , C_{\min} , AUC, KMM и T_{\max} после многократного введения. В ходе компьютерного моделирования заявители применили принятую модель фармакокинетики, основываясь на кинетике всасывания и выведения первого порядка, которая описывает (а) колебания концентрации препарата в плазме, а именно повышение его концентрации в плазме после введения до достижения максимальной концентрации и последующее понижение до введения следующей дозы, и (б) накопление активного вещества после многократного введения до достижения равновесной концентрации в плазме. Поскольку экспериментально определенные параметры C_{\max} и T_{\max} после разового приема соответствующих лекарственных форм с МВ можно описать с помощью кинетики всасывания и выведения первого порядка, как это требуется в компьютерной модели, применяемая нами компьютерная модель позволяет прогнозировать параметры C_{\max} , C_{\min} , AUC, KMM и T_{\max} *in vivo* после многократного введения лекарственных форм с МВ, т.е. в условиях равновесности.

На основании этих результатов можно сделать вывод, что (а) можно предоставить лекарственные формы с МВ, которые обеспечивают такую же эффективность, что и лекарственные формы с НВ, но при сниженных значениях C_{\max} и KMM и отсроченном времени T_{\max} , а также с улучшенным профилем побочных эффектов, и (б) что такие оптимизированные ФК-параметры можно использовать для прогнозирования профиля растворения *in vitro* для соответствующих твердых лекарственных форм с МВ. Данные твердые лекарственные формы лакозамида с МВ для перорального введения могут поставляться в лекарственной форме, например, в виде таблеток или покрытых оболочкой гранул с профилем высвобождения, определенным в данном документе.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает лекарственную форму лакозамида с контролируемым высвобождением для перорального приема. Данное изобретение предусматривает твердую лекарственную форму лакозамида с контролируемым высвобождением для перорального приема, при этом:

(а) около 8,5-50 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 1 ч;

(б) около 15-72 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 2 ч; и/или

(с) около 28-95 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измерять в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В одном аспекте данная лекарственная форма с МВ удовлетворяет всем трем критериям растворения (а), (б) и (с).

Лекарственная форма лакозамида с контролируемым высвобождением для перорального приема содержит лакозамид и вещество для замедления высвобождения лакозамида, в соответствии с приведенным описанием.

Высвобождение лакозамида *in vitro* в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин может считаться моделью высвобождения лакозамида *in vivo*. Начало экспериментального высвобождения в соответствии со способом USP (издание 24) <711> может представлять время приема препарата пациентом.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает лекарственную форму лакозамида с контролируемым высвобождением для перорального приема. Данное изобретение предусматривает твердую лекарственную форму лакозамида с контролируемым высвобождением для перорального приема, которая содержит лакозамид и вещество, контролирующее высвобождение, при этом:

(а) около 8,5-50 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 1 ч; и/или

(б) около 15-72 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 2 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измерять в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В другом аспекте данное изобретение предусматривает лекарственную форму лакозамида с контролируемым высвобождением для перорального приема, которая содержит лакозамид и вещество, контролирующее высвобождение, при этом:

(а) около 15-72 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 2 ч; и/или

(б) около 28-95 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измерять в соответствии со

способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

Твердая лекарственная форма лакозамида с контролируемым высвобождением, предусмотренная данным изобретением, может быть предоставлена в виде фармацевтического препарата, например, в виде таблеток, таблеток в оболочке или гранул в оболочке, при этом оболочка может быть функциональной и обеспечивать профиль высвобождения данной лекарственной формы в соответствии с описанием, приведенным в данном документе.

В лекарственной форме, предусмотренной в этом изобретении, содержание лакозамида может составлять 20-95, 30-50, 50-95 или 70-95 мас. %.

В лекарственных формах с модифицированным высвобождением, упомянутых в этом документе, могут быть использованы полиморфные формы или сочетания полиморфных форм лакозамида.

В одном аспекте лекарственная форма с модифицированным высвобождением содержит лакозамид в полиморфной форме (I), либо исключительно в форме (I), либо в смеси с формой (II).

Основное внимание в данном документе посвящено твердой лекарственной форме лакозамида с модифицированным высвобождением, как будет подробнее изложено ниже, причем лакозамид пребывает в основном в полиморфной форме (I). В сравнении с формами (II) и (III) форма (I) предлагает различные преимущества, например, в производстве и обращении. Форма (I) считается наиболее стабильной по своим термодинамическим характеристикам и при кристаллизации образует взвесь, с которым легко работать.

Термин "полиморф" или "полиморфная форма" лакозамида охватывает полиморфные формы лакозамида (I), (II) и (III), которые будут определены ниже.

"Полиморфная форма (I)" характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним или несколькими пиками в 8,30; 13,00; 16,65; 21,05; 21,27 и $24,95 \pm 0,25$ ($^{\circ}2\theta$), измеряемыми при облучении Cu-K α (1,54060 Å). Дополнительные пики могут обычно возникать в 10,42; 15,62; 17,7; 19,58; 24,27 и $25,39 \pm 0,25$ ($^{\circ}2\theta$). Точка плавления полиморфной формы (I) составляет около 144-146°C в ходе дифференциальной сканирующей калориметрии при нагревании со скоростью 1°C/мин, в открытых и закрытых пробирках и может быть достигнута в соответствии с процедурой, описание которой приведено в примерах 1 и 2 Европейского патента EP 888289 B1. Надлежащими способами получения формы I является кристаллизация растворов лакозамида в ацетонитриле или метаноле, например, при комнатной температуре или ниже. Полиморфную форму (I) также можно получить путем растворения лакозамида в растворителе, предпочтительно в этилацетате, путем засеивания чистой полиморфной формы (I) в (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид, путем сохранения взвеси при температуре засеивания и постепенного охлаждения, путем омывания растворителем, предпочтительно этилацетатом, и высушивания (пример 54).

"Полиморфная форма (II)" лакозамида характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним или несколькими пиками в 5,20; 6,74; 10,42; 10,81; 11,06; 12,64; 15,66; и 16,25; все $\pm 0,25$ ($^{\circ}2\theta$), измеряемыми при облучении Cu-K α (1,54060 Å). Дополнительные пики могут обычно возникать в 19,98; 20,80; 21,67; 22,65; 23,27; 23,99; 25,90; и 27,86; все $\pm 0,25$ ($^{\circ}2\theta$), измеряемые при облучении Cu-K α (1,54060 Å). Полиморфная форма (II) лакозамида обычно демонстрирует пиковые точки плавления в диапазоне около 140-145°C в ходе дифференциальной сканирующей калориметрии при нагревании со скоростью 1°C/мин, в открытых и закрытых пробирках. Полиморфную форму (II) лакозамида можно получить, в частности, путем кристаллизации лакозамида из ацетона приблизительно при комнатной температуре.

"Полиморфная форма (III)" лакозамида характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним или несколькими пиками в 8,42; 9,54; 13,14; 16,61; 17,85; 19,52; 20,0; 23,7; и 24,91; все $\pm 0,25$ ($^{\circ}2\theta$), измеряемыми при облучении Cu-K α (1,54060 Å). Дополнительные пики могут обычно возникать в 14,30; 26,0 и 29,1; все $\pm 0,25$ ($^{\circ}2\theta$), измеряемые при облучении Cu-K α (1,54060 Å). Полиморф (III) можно получить, в частности, путем кристаллизации лакозамида из хлористого метилена приблизительно при комнатной температуре.

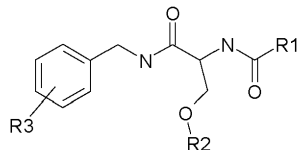
Термин "в основном в полиморфной форме (I)" означает, что минимум 90%, предпочтительнее минимум 95, 98 или даже 99% лакозамида пребывает в полиморфной форме (I).

В одном аспекте фармацевтические лекарственные формы, описание которых здесь приведено, можно использовать для назначения изотопных аналогов лакозамида вместо собственно лакозамида. Термин "изотопные аналоги" применяется ко всем подходящим изотопным вариациям лакозамида, в которых минимум один атом лакозамида замещается атомом с тем же атомным числом, но с атомной массой, отличающейся от той, которая обычно характерна для большинства предпочитаемых изотопов, которые существуют в природе. Примерами изотопов, которые можно добавлять в лакозамид, являются изотопы водорода, углерода, азота и кислорода, например, H², H³, C¹¹, C¹³, C¹⁴, N¹⁵, O¹⁷, O¹⁸, соответственно, причем предпочтительным вариантом является дейтерий (H²). Изотопные аналоги лакозамида, например, дейтеризованный лакозамид, можно получить, в частности, с помощью стандартных процедур с применением соответствующих изотопных вариантов надлежащих реагентов.

В одном аспекте фармацевтические лекарственные формы, описание которых здесь приведено,

можно также использовать для назначения радиоактивных вариантов лакозамида. Эти варианты могут содержать Tc^{99m} , In^{111} , Rb^{82} , Cs^{137} , I^{123} , Ga^{67} , Ir^{192} или Tl^{201} , C^{11} , N^{13} , O^{15} , F^{18} , Rb^{82} , Si^{82} в объеме, достаточном для использования в диагностических целях при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или при позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ).

В одном аспекте фармацевтические лекарственные формы, описание которых здесь приведено, можно использовать также для назначения производных соединений лакозамида. Такие производные соединения можно охватить общей формулой I



где R1 - это (C₁-C₃)алкил, предпочтительно метил;

R2 - это (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)алкинил; предпочтительно R2 является метилом;

R3 - это водород, галоген (предпочтительно фтор-, хлор-, бром-, йод-), (C₁-C₃)алкил, (C₁-C₃)алкокси, (C₂-C₃)алкенил, (C₂-C₃)алкинил, фенил, фенил(C₁-C₃)алкил, фенокси или бензилокси, где все упомянутые группы алкилов, алкокси, алкенилов и алкинилов можно по желанию замещать одним или несколькими атомами галогенов, и где любые группы фенилов, фенилалкилов (C₁-C₃), фенокси- или бензилоксигруппы можно по желанию замещать одним или несколькими заместителями из категории галогенов (предпочтительно фтор, хлор, бром или йод), C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃ и CF₃; предпочтительно R3 - водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, метокси, трифторметил, по желанию галоген-, метокси- или трифторметил-замещенный фенокси или же галоген-, метокси- или трифторметил-замещенный бензилокси.

Такие производные соединения описаны, в частности, в EP 888289, WO 2010/148300 или US 2011/021482.

В одном аспекте лекарственная форма настоящего изобретения может быть изготовлена как суточная доза лакозамида минимум 25 мг, минимум 50 мг, минимум 100 мг, минимум 150 мг, минимум 200 мг, минимум 250 мг, минимум 300 мг, минимум 350 мг или минимум 400 мг. Лекарственная форма настоящего изобретения может быть изготовлена как суточная доза лакозамида в объеме максимум 1200 мг, максимум 1000 мг, максимум 900 мг, максимум 800 мг, максимум 700 мг, максимум 600 мг или максимум 500 мг. Особенно подходят диапазоны суточной дозы приблизительно от 25 до 1000 мг лакозамида, предпочтительнее около 100-900 мг, еще более предпочтительно 200-800 мг и еще предпочтительнее 250-800 мг, 250-700 мг или даже 300-600 мг. В одном предпочтительном аспекте данного изобретения приведенная здесь лекарственная форма с модифицированным высвобождением адаптирована для суточной дозы 400 или 500 мг. В одном предпочтительном аспекте данного изобретения приведенная здесь лекарственная форма с модифицированным высвобождением адаптирована для суточной дозы 600 мг. В одном предпочтительном аспекте данного изобретения приведенная здесь лекарственная форма с модифицированным высвобождением адаптирована для суточной дозы 700 или 800 мг. Один аспект касается способа приема лекарственных форм лакозамида, предусмотренных этим изобретением, в суточных дозах, указанных выше в данном документе.

В одном аспекте твердая лекарственная форма настоящего изобретения предназначена для приема один раз в сутки. В твердой лекарственной форме настоящего изобретения разовая доза предпочтительно содержит минимум 25 мг, минимум 50 мг, минимум 100 мг, минимум 150 мг, минимум 200 мг, минимум 250 мг, минимум 300 мг, минимум 350 мг или минимум 400 мг лакозамида. В твердой лекарственной форме настоящего изобретения разовая доза содержит максимум 1000 мг, максимум 900 мг, максимум 800 мг, максимум 700 мг, максимум 600 мг или максимум 500 мг лакозамида. Особенно подходят диапазоны суточной дозы для приема один раз в сутки, которые содержат приблизительно от 25 мг до 1000 мг лакозамида, предпочтительнее около 100-900 мг, еще предпочтительнее 200-800 мг, еще предпочтительнее 250-800 мг, 250-700 мг или даже 300-600 мг лакозамида. В одном предпочтительном аспекте формы разовой дозы содержат 100, 200, 300 или 400 мг лакозамида.

Один аспект связан с единой твердой лекарственной формой, которая принимается один раз в сутки и содержит полную суточную дозу лакозамида. Кроме того, минимум две твердые лекарственные формы могут приниматься практически одновременно, поскольку обе содержат часть суточной дозы. Например, вместо приема одной твердой лекарственной дозы, содержащей 600 мг лакозамида, один раз в сутки, можно практически одновременно принимать две лекарственные формы, поскольку каждая из них содержит 300 мг лакозамида, или же практически одновременно одну лекарственную форму, содержащую 400 мг лакозамида, и одну форму, содержащую 200 мг лакозамида. Все подобные возможные сочетания рассматриваются в рамках данного документа. В одном аспекте изобретение касается комплекта составляющих, которые включают две разовые дозы лакозамида с МВ, обеспечивающие общую суточную дозу лакозамида 400-900 мг, предпочтительнее около 400-800 мг, еще предпочтительнее 450-800, 500-700 или даже 500-600 мг лакозамида. В одном предпочтительном аспекте данного изобретения приведенный здесь комплект составляющих адаптирован для суточной дозы 500 или 600 мг.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может обеспечивать равновесное колебание между максимальной и минимальной концентрациями (КММ) менее 80%, где

$$\text{КММ} = (C_{\text{max,ss}} - C_{\text{min,ss}}) / \text{AUC}_{\text{tau,ss}} / \text{tau},$$

причем $C_{\text{max,ss}}$ - это максимальная концентрация лакозамида в плазме в равновесном состоянии; $C_{\text{min,ss}}$ - минимальная концентрация лакозамида в плазме в равновесном состоянии после перорального приема, а

$\text{AUC}_{\text{tau,ss}}$ - площадь под фармакокинетической кривой для интервала введения tau в равновесном состоянии, причем интервал введения tau составляет 24 ч.

В частности, КММ предпочтительно должна составлять менее 70%, менее 60% или даже менее 55%.

В одном особом аспекте твердая лекарственная форма с контролируемым высвобождением обеспечивает высвобождение:

(а) в объеме около 8,5-41 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 15-64 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(с) в объеме около 28-88 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измерять в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В одном предпочтительном аспекте лекарственная форма демонстрирует высвобождение:

(а) в объеме около 9,5-26 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 18-45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(с) в объеме около 33-70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В одном предпочтительном аспекте лекарственная форма, содержащая лакозамид и вещество, замедляющее высвобождение лакозамида, демонстрирует высвобождение:

(а) в объеме около 15-45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 25-60 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(с) в объеме около 40-75 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

Такая лекарственная форма обеспечивает колебание между максимальной и минимальной концентрациями *in vivo* после приема один раз в сутки на уровне приблизительно 32-67% по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением лакозамида 45-50%.

В одном предпочтительном аспекте лекарственная форма демонстрирует высвобождение:

(а) в объеме около 19-40 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 28-52 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(с) в объеме около 45-68 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

Такая лекарственная форма обеспечивает колебание между максимальной и минимальной концентрациями *in vivo* после приема один раз в сутки только на уровне приблизительно 32-54% по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением лакозамида 45-50%.

В одном предпочтительном аспекте лекарственная форма демонстрирует высвобождение *in vitro*:

(а) в объеме около 18-60 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(b) в объеме около 33-75 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч; и/или

(с) в объеме около 55-91 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 8 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со

способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В одном аспекте твердая лекарственная форма с контролируемым высвобождением удовлетворяет как минимум одному, минимум двум, минимум трем, минимум четырем из пяти или даже всем пяти критериям от (а) до (е) следующим образом:

(а) на протяжении 1 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 50 мас.%, предпочтительно не более 45 мас.%, еще предпочтительнее не более 40 мас.% или не более 38 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(b) на протяжении 2 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 72 мас.%, предпочтительно не больше чем 64 мас.%, не больше чем 60 или 52 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(с) на протяжении 4 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 95 мас.%, предпочтительно не больше чем 88 мас.%, еще предпочтительнее не более 75 мас.% или не более 68 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(d) на протяжении 8 ч высвобождение лакозамида составляет предпочтительно не больше чем около 98 мас.%, предпочтительнее не больше чем 93 мас.%, еще предпочтительнее не более 90 мас.% или не более 85 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(е) на протяжении 10 ч высвобождение лакозамида составляет предпочтительно не больше чем около 99 мас.%, предпочтительнее не больше чем 95 мас.%, предпочтительно не более 93 мас.% или не более 90 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измерять в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В одном аспекте твердая лекарственная форма с контролируемым высвобождением удовлетворяет как минимум одному, минимум двум, минимум трем, минимум четырем из шести, предпочтительно минимум пяти из шести или даже всем шести критериям от (а) до (f) следующим образом:

(а) на протяжении 1 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 50 мас.%, предпочтительно не больше чем 41 мас.%, еще предпочтительнее не более 26 мас.% или не более 20 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(b) на протяжении 2 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 72 мас.%, предпочтительно не больше чем 64 мас.%, еще предпочтительнее не более 45 мас.% или не более 33 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(с) на протяжении 4 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 95 мас.%, предпочтительно не больше чем 88 мас.%, еще предпочтительнее не более 70 мас.% или не более 55 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(d) на протяжении 6 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 97 мас.%, предпочтительно не больше чем 95 мас.%, еще предпочтительнее не более 83 мас.% или не более 70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(е) на протяжении 8 ч высвобождение лакозамида составляет предпочтительно не больше чем около 98 мас.%, предпочтительнее не больше чем 91 мас.%, еще предпочтительнее не более 85 мас.% или не более 80 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(f) на протяжении 10 ч высвобождение лакозамида составляет предпочтительно не больше чем около 99 мас.%, предпочтительнее не больше чем 95 мас.%, не более 93 мас.% или не более 87 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В одном аспекте твердая лекарственная форма с контролируемым высвобождением удовлетворяет как минимум четырем из семи, предпочтительно пяти из семи, еще предпочтительнее шести из семи или даже всем семи критериям от (а) до (g) следующим образом:

(а) на протяжении 1 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 8,5 мас.%, предпочтительнее минимум 9 мас.%, еще предпочтительнее минимум 9,5 мас.% или даже 11 мас.%, но не больше чем 50 мас.%, предпочтительнее максимум 41 мас.%, еще предпочтительнее максимум 26 мас.% или даже максимум 20 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(b) на протяжении 2 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 15 мас.%, предпочтительнее минимум 17 мас.%, еще предпочтительнее минимум 18 мас.% или даже 21 мас.%, но не больше чем 72 мас.%, предпочтительнее максимум 64 мас.%, еще предпочтительнее максимум 45 мас.% или даже максимум 33 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(с) на протяжении 4 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 28 мас.%, предпочтительнее минимум 30 мас.%, еще предпочтительнее минимум 33 мас.% или даже 38 мас.%, но не больше чем 95 мас.%, предпочтительнее максимум 88 мас.%, еще предпочтительнее максимум 70 мас.% или даже максимум 55 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(d) на протяжении 6 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 38 мас.%, предпочтительнее минимум 43 мас.%, еще предпочтительнее минимум 45 мас.% или даже 52 мас.%, но не больше чем 97 мас.%, предпочтительнее максимум 95 мас.%, еще предпочтительнее максимум 83 мас.% или даже максимум 70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(e) на протяжении 8 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 47 мас.%, предпочтительнее минимум 50 мас.%, еще предпочтительнее минимум 55 мас.% или даже 64 мас.%, но не больше чем 98 мас.%, предпочтительнее максимум 91 мас.%, еще предпочтительнее максимум 85 мас.% или даже 80 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(f) на протяжении 10 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 53 мас.%, предпочтительнее минимум 58 мас.%, еще предпочтительнее минимум 64 мас.% или даже 72 мас.%, но не больше чем 99 мас.%, предпочтительнее максимум 95 мас.%, еще предпочтительнее максимум 93 мас.% или даже 87 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(g) на протяжении 18 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 80 мас.%, предпочтительнее минимум 83 мас.%, еще предпочтительнее минимум 90 мас.% или даже 95 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В одном аспекте твердая лекарственная форма с контролируемым высвобождением удовлетворяет как минимум двум из семи, предпочтительно трем, четырем, пяти из семи, шести из семи или даже всем семи критериям от (a) до (g) следующим образом:

(a) на протяжении 1 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 75 мас.%, предпочтительно не больше чем 55, 50, 45 или 41 мас.%, но не меньше чем 8,5 мас.%, предпочтительнее минимум 15 мас.%, еще предпочтительнее минимум 19 мас.%, минимум 25 мас.% или 28 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(b) на протяжении 2 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 80 мас.%, предпочтительно максимум 72, 64, 60 или даже 52 мас.%, но не меньше чем 15 мас.%, предпочтительнее минимум 18, 25, 28 мас.% или даже больше чем 31 или 44 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(c) на протяжении 4 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 99 мас.%, предпочтительно максимум 95 мас.%, 88, 75 или 70 мас.%, но не меньше чем 28 мас.%, предпочтительнее минимум 30, 33, 40 мас.% или даже минимум 45 мас.% или более 55 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(d) на протяжении 6 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 45 мас.%, предпочтительно минимум 50 мас.% или более 58, 65 мас.%, но не больше чем 99 мас.%, предпочтительнее максимум 95, 90 или даже 83 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(e) на протяжении 8 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 55 мас.%, предпочтительно минимум 64, 69 или даже 75 мас.%, но не больше чем 99 мас.%, предпочтительнее максимум 98 мас.% или даже более 91 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(f) на протяжении 10 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 64 мас.%, предпочтительно минимум 72, 78 или даже 85 мас.%, но не больше чем 99 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(g) на протяжении 18 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 80 мас.%, предпочтительно минимум 83, 90 или даже 95 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

В еще одном предпочтительном аспекте лекарственная форма демонстрирует высвобождение:

(a) в объеме около 8,5-41 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 17-64 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(c) в объеме около 30-88 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч;

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин.

В еще одном предпочтительном аспекте лекарственная форма демонстрирует высвобождение:

(a) в объеме около 9,5-35 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 18-45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в ле-

карственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(с) в объеме около 33-70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин.

В еще одном предпочтительном аспекте лекарственная форма демонстрирует высвобождение:

(а) в объеме около 22-45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч;

(b) в объеме около 38-65 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч; и/или

(с) в объеме около 55-85 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 8 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин.

В одном аспекте твердая лекарственная форма с контролируемым высвобождением удовлетворяет как минимум двум из семи, предпочтительно трем, четырем, пяти из семи, шесть из семи или даже всем семи критериям от (а) до (g) следующим образом:

(а) на протяжении 1 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 65 мас.%, предпочтительно не больше чем 50 мас.%, не больше чем 41, 35 или 28 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(b) на протяжении 2 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 72 мас.%, предпочтительно не больше чем 64, 52, 45, 40 или 33 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(с) на протяжении 4 ч высвобождение лакозамида составляет не больше чем около 87 мас.%, предпочтительно не больше чем 80, 70, 65, 60 или даже 55 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(d) на протяжении 6 ч высвобождение лакозамида составляет предпочтительно не меньше чем около 35 мас.%, предпочтительнее минимум 40 мас.%, но не больше чем 95 мас.%, предпочтительно максимум 85 мас.%, наиболее предпочтительным вариантом является максимум 75 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(е) на протяжении 8 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 45 мас.%, предпочтительнее минимум 50 мас.%, но не больше чем 98 мас.%, предпочтительнее максимум 91 мас.% или даже 85 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(f) на протяжении 12 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 60 мас.%, предпочтительнее минимум 65, 70, 75 мас.% или даже более чем 80 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(g) на протяжении 18 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 80 мас.%, предпочтительнее минимум 85 или 90 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин.

В одном аспекте твердая лекарственная форма с контролируемым высвобождением удовлетворяет как минимум двум из семи, предпочтительно трем, четырем, пяти из семи, шесть из семи или даже всем семи критериям от (а) до (g) следующим образом:

(а) на протяжении 1 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 8,5 мас.%, предпочтительнее минимум 9,5, 13 или даже 15 мас.%, но не больше чем 65 мас.%, предпочтительнее максимум 50, 41, 35 или даже 28 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(b) на протяжении 2 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 15 мас.%, предпочтительнее минимум 17 мас.% или больше чем 22 мас.%, еще предпочтительнее минимум 24 мас.%, но не больше чем 72 мас.%, предпочтительнее максимум 64, 52, 45 или 40 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(с) на протяжении 4 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 30 мас.%, предпочтительнее минимум 33 мас.% или даже 38 мас.%, но не больше чем 88 мас.%, предпочтительнее максимум 80 мас.%, еще предпочтительнее максимум 70, 65, 60 или даже 55 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(d) на протяжении 6 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 35 мас.%, предпочтительнее минимум 40 мас.% или даже 45 или 50 мас.%, но не больше чем 95 мас.%, предпочтительно максимум 85 мас.%, наиболее предпочтительным вариантом является максимум 75 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(е) на протяжении 8 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 45 мас.%, предпочтительнее минимум 50, 55 или даже 60 мас.%, но не больше чем 98 мас.%, предпочтительнее макси-

мум 91 или 85 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(f) на протяжении 12 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 60 мас.%, предпочтительнее минимум 65, 70, 75 мас.% или даже более чем 80 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

(g) на протяжении 18 ч высвобождение лакозамида составляет не меньше чем около 80 мас.%, предпочтительнее минимум 85 или 90 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме;

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин.

Заявители обнаружили, к их удивлению, что целевого профиля растворения и соответственно последующего всасывания *in vivo* и фармакокинетического профиля лакозамида можно достичь с помощью множества медицинских подходов. Таким образом, лакозамид дает возможность создавать весьма гибкие концепции лекарственных форм, предлагая множество медицинских решений. Также было установлено, что лакозамид совместим с большим количеством вспомогательных веществ (таких как, например, наполнители и связующие вещества, смазывающие вещества и т.п.) и с различными условиями среды (такими как, например, разные значения pH), которые не оказывают существенного влияния на свойства, стабильность или растворимость лакозамида.

Соответственно, были созданы разные твердые лекарственные формы лакозамида для отсроченного приема перорально, которые соответствуют целевому профилю растворения и фармакокинетики и все вместе являются частью настоящего изобретения.

Один из аспектов данного документа связан с фармацевтической лекарственной формой лакозамида для перорального приема, которая состоит из:

- (a) лакозамида в качестве активного ингредиента; и
- (b) минимум одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, включающего не менее одного вещества, контролирующего высвобождение лакозамида.

Один аспект данного документа касается твердой фармацевтической лекарственной формы, предназначенной для приема лакозамида перорально предпочтительно два раза в сутки, при этом указанная твердая лекарственная форма состоит из:

- (a) лакозамида в качестве активного ингредиента и
- (b) минимум одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, включающего не менее одного вещества, контролирующего высвобождение лакозамида.

Один аспект данного документа касается твердой фармацевтической лекарственной формы, предназначенной для приема лакозамида перорально предпочтительно один раз в сутки, при этом указанная твердая лекарственная форма состоит из:

- (a) приблизительно 50-1000 мг, предпочтительно 100-900, 100-800 или 200-800 мг лакозамида в качестве активного ингредиента;
- (b) минимум одного вспомогательного вещества, контролирующего высвобождение лакозамида и присутствующего в матрице и/или оболочке упомянутой твердой лекарственной формы; и
- (c) предпочтительно одного или нескольких дополнительных терапевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Один аспект данного документа касается твердой фармацевтической лекарственной формы, предназначенной для приема лакозамида перорально предпочтительно один раз в сутки, при этом указанная твердая лекарственная форма:

- (1) состоит из:
 - (a) приблизительно 50-1000 мг, предпочтительно 100-900, 100-800 или 200-800 мг лакозамида в качестве активного ингредиента (предпочтительно составляющего 35-50 мас.% от общего веса лекарственной формы) и
 - (b) минимум одного вспомогательного вещества, контролирующего высвобождение лакозамида и присутствующего:
 - (b1) в матрице упомянутой твердой лекарственной формы в объеме 5-50 мас.%, предпочтительно в объеме 5-30 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, и/или
 - (b2) в оболочке упомянутой твердой лекарственной формы в объеме 5-35 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы; и
 - (c) предпочтительно одного или нескольких дополнительных терапевтически приемлемых вспомогательных веществ; и
- (2) демонстрирует профиль растворения *in vitro*, как будет более подробно изложено дальше в данном документе, и/или после введения животным, и особенно людям, один раз в сутки, а также обеспечивает профиль фармакокинетики, представленный ниже.

Один аспект данного документа касается твердой фармацевтической лекарственной формы, предназначенной для приема лакозамида перорально предпочтительно один раз в сутки, при этом указанная твердая лекарственная форма:

(1) состоит из:

(а) приблизительно 50-1000 мг, предпочтительно 100-900, 100-800 или 200-800 мг лакозамида в качестве активного ингредиента (предпочтительно составляющего 35-50 мас.% от общего веса лекарственной формы); и

(b) минимум одного вспомогательного вещества, контролирующего высвобождение лакозамида и присутствующего:

(b1) в матрице упомянутой твердой лекарственной формы в объеме 5-50 мас.%, предпочтительно в объеме 5-30 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, и/или

(b2) в оболочке упомянутой твердой лекарственной формы в объеме 5-35 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, и

(с) предпочтительно одного или нескольких дополнительных терапевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

(2) обеспечивает:

(2.1) профиль растворения *in vitro*, как представлено ниже, и/или

(2.2) после введения животным, и особенно людям, один раз в сутки профиль фармакокинетики, состоящий из одного или нескольких перечисленных ниже параметров:

(а) $C_{\max,ss,norm}$ 0,016-0,023 или 0,018-0,023, предпочтение отдается варианту 0,016-0,0215 или 0,018-0,0215 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида, назначаемого дозировано пациентам со средним объемом распределения 50 л, и/или

(b) временная точка $T_{\max,ss}$ для достижения максимальной равновесной концентрации лакозамида в плазме после приема препарата на протяжении от 4 до 10 ч, предпочтительнее приблизительно от 5 до 9 ч, еще предпочтительнее приблизительно от 6,5 до 9 ч или приблизительно 6,8-8,6 ч, и/или

(с) нормализованная по дозе равновесная AUC ($AUC_{ss,norm}$) 0,34-0,42 мкг/мл/мг, предпочтительнее около 0,400 мкг/мл/мг лакозамида на единицу дозирования у пациентов со средним объемом распределения 50 л, и/или

(d) колебание между максимальной и минимальной концентрациями (КММ) составляет менее 82%, предпочтительно менее 70, 55 или даже 45%, и/или

(е) нормализованные по дозе равновесные уровни минимальной концентрации в плазме $C_{\min,ss,norm}$ 0,0095-0,015, предпочтительнее 0,01-0,014 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида на единицу дозирования у пациентов со средним объемом распределения 50 л, и/или

(f) значение k_a всасывания приблизительно 0,1-0,5/ч, предпочтительно приблизительно 0,1-0,3/ч или даже 0,1-0,2/ч.

Один аспект данного документа касается твердой фармацевтической лекарственной формы, предназначенной для приема лакозамида перорально один раз в сутки, предпочтительно в виде таблеток, при этом указанная твердая лекарственная форма:

(1) состоит из:

(а) (приблизительно 50-600 мг, предпочтительно 100-400 мг, предпочтительнее всего 100, 200, 300 или 400 мг (что в каждом отдельном примере составляет предпочтительно около 35-60 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы) в качестве активного ингредиента; и

(b) минимум одного вспомогательного вещества, контролирующего высвобождение лакозамида и присутствующего:

(b1) в матрице упомянутой твердой лекарственной формы в объеме 1-40 мас.%, предпочтительно приблизительно 5-30 мас.%, еще предпочтительнее в объеме 8-25% или даже 10-20 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, и/или

(b2) в оболочке упомянутой твердой лекарственной формы в объеме около 3-35 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, и

(с) предпочтительно один или несколько дополнительных терапевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые также могут включать одну или несколько групп наполнителей/разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, в общем объеме около 25-70 мас.%, предпочтительно около 30-60 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, и

(2) упомянутая лекарственная форма:

(2.1) обеспечивает профиль растворения *in vitro*, как представлено ниже, и предпочтительно

(2.1.1):

(а) в объеме около 9,5-35 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 18-45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(с) в объеме около 33-70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин, и/или

(2.1.2):

(а) в объеме около 15-45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 25-60 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(с) в объеме около 40-75 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч, в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин,

и/или упомянутая лекарственная форма

(2.2) после приема животными, и особенно людьми, один раз в сутки обеспечивает профиль фармакокинетики, состоящий из одного или нескольких перечисленных ниже фармакокинетических параметров:

(а) временная точка $T_{\max,ss}$ для достижения максимальной равновесной концентрации лакозамида в плазме после приема препарата на протяжении от 4 до 10 ч, предпочтительнее приблизительно от 5 до 9 ч, еще предпочтительнее приблизительно от 6,5 до 9 ч или приблизительно 6,8-8,6 ч; и/или

(b) временная точка T_{\max} для получения максимальной концентрации лакозамида в плазме после приема разовой дозы препарата на протяжении 10-18 ч или 12-15 ч; и/или

(с) колебание между максимальной и минимальной концентрациями (КММ) составляет менее 60%, предпочтительно менее 50, 45 или даже 40%; и/или

(d) значение k_a всасывания приблизительно 0,1-0,5/ч, предпочтительно приблизительно 0,1-0,3/ч или даже 0,1-0,2/ч.

Такая лекарственная форма с МВ может доставлять лакозамид в организм животных в объеме, который сделает возможным получение одного или нескольких перечисленных ниже фармакокинетических значений:

(а) нормализованные по дозе равновесные уровни минимальной концентрации в плазме $C_{\min,ss,norm}$ 0,0095-0,015, предпочтительнее 0,01-0,014 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида на единицу дозирования у пациентов со средним объемом распределения 50 л; и/или

(b) $C_{\max,ss,norm}$ 0,016-0,023 или 0,018-0,023, предпочтение отдается варианту 0,016-0,0215 или 0,018-0,0215 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида, назначаемого дозированно пациентам со средним объемом распределения 50 л; и/или

(с) нормализованная по дозе AUC в равновесном состоянии ($AUC_{ss,norm}$) приблизительно 0,34-0,42 мкг/мл/мг, предпочтение отдается варианту приблизительно 0,37-0,4 мкг/мл/мг лакозамида, назначаемого дозированно пациентам со средним объемом распределения 50 л.

Один аспект данного документа касается твердой фармацевтической лекарственной формы, предназначенной для приема лакозамида перорально один раз в сутки, предпочтительно в виде таблеток, при этом указанная твердая лекарственная форма:

(1) состоит из:

(а) приблизительно 100-400 мг, предпочтительнее всего 100, 200, 300 или 400 мг (что в каждом отдельном примере составляет предпочтительно около 35-50 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы) в качестве активного ингредиента; и

(b) минимум одного вспомогательного вещества, контролирующего высвобождение лакозамида и присутствующего:

(b1) в матрице упомянутой твердой лекарственной формы в объеме 8-25 мас.%, еще предпочтительнее в объеме 10-20 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы; и/или

(b2) в оболочке упомянутой твердой лекарственной формы в объеме около 0,5-20 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы; и

(с) предпочтительно один или несколько дополнительных терапевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые также могут включать одну или несколько групп наполнителей/разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, в общем объеме около 25-70 мас.%, предпочтительно около 30-60 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, и

(2) упомянутая лекарственная форма:

(2.1) обеспечивает профиль растворения *in vitro*, как представлено ниже, и предпочтительно

(2.1.1):

а) в объеме около 9,5-35 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

б) в объеме около 18-45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

с) в объеме около 33-70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин, и/или (2.1.2):

(а) в объеме около 15-45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 25-60 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(с) в объеме около 40-75 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч,

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин,

и/или упомянутая лекарственная форма

(2.2) после приема животными, и особенно людьми, один раз в сутки обеспечивает профиль фармакокинетики, состоящий из одного или нескольких перечисленных ниже фармакокинетических параметров:

(а) временная точка $T_{\max,ss}$ для получения максимальной равновесной концентрации лакозамида в плазме после приема препарата на протяжении от 4 до 10 ч, предпочтительнее приблизительно от 5 до 9 ч, еще предпочтительнее приблизительно от 6,5 до 9 ч или приблизительно 6,8-8,6 ч; и/или

(b) временная точка $T_{\max,ss}$ для достижения максимальной концентрации лакозамида в плазме после приема одной дозы препарата через 7 ч или более, 8 ч или более, предпочтительнее приблизительно от 10 до 18 ч или приблизительно 10-15 ч; и/или

(с) колебание между максимальной и минимальной концентрациями (КММ) составляет менее 50%, предпочтительно менее 45% или даже 40%; и/или

(d) значение k_a всасывания приблизительно 0,1-0,3/ч, предпочтительно приблизительно 0,1-0,2/ч.

В одном аспекте в лекарственной форме с МВ, как описано выше, по меньшей мере одно вещество, контролирующее высвобождение, присутствует только в матрице лекарственной формы, тогда как оболочка, если таковая имеется, не является функциональной, т.е. не выполняет функции замедления.

В одном аспекте лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, предоставляется в виде твердой формы для перорального применения, предпочтительно в виде таблеток с матрицей с модифицированным высвобождением, таблеток с функциональной оболочкой, капсул, минитаблеток, микросфер и гранул. В предпочтительном аспекте лекарственная форма данного изобретения предоставляется в виде таблетки, например, матричной, причем эта таблетка может быть покрыта функциональной оболочкой или не предусматривать ее, или же в виде гранул, например, гранул в оболочке или гранул в функциональной оболочке.

Одним аспектом является таблетка с матрицей с модифицированным высвобождением и без функциональной оболочки. Одним аспектом является таблетка с матрицей с немедленным высвобождением и функциональной оболочкой. Одним аспектом является таблетка с матрицей с модифицированным высвобождением и функциональной оболочкой. Еще одним аспектом является гранула с матрицей с немедленным высвобождением и функциональной оболочкой. Еще одним аспектом является гранула с матрицей с модифицированным высвобождением и функциональной оболочкой.

В одном предпочтительном аспекте настоящего изобретения твердая лекарственная форма может включать матрицу, содержащую лакозамид, а сама матрица может включать минимум одно вещество для замедления матрицы. В матрице можно использовать любое известное вещество для замедления матрицы, которое в сочетании с активным веществом в матрице будет способствовать отсрочке высвобождения активного вещества из матрицы. В частности, можно использовать вещество для замедления матрицы, описанное в данном документе.

Отдельные дополнительные аспекты настоящего изобретения касаются твердых лекарственных форм в соответствии с определением в данном документе на предмет их составляющих, которые обеспечивают профиль высвобождения лакозамида, соответствующий минимум одному из приведенных здесь профилей высвобождения. В этих отдельных аспектах профиль высвобождения может быть профилем растворения *in vitro*, который можно определить в плане высвобождения лакозамида *in vitro* в соответствии со способом USP (издание 24) <711> или же выразить как константу скорости растворения K_{diss} . Применение твердых лекарственных форм, речь о которых идет в данном документе, на животных и, в частности, на людях может создавать некоторые фармакокинетические профили, определяемые константой скорости всасывания k_a , $AUC_{ss,norm}$, КММ, временной точкой T_{\max} и/или $C_{\max,ss,norm}$ в соответствии с приведенным здесь описанием. Отдельные аспекты настоящего изобретения касаются непатентованных или конкретных твердых лекарственных форм в соответствии с определением в данном документе на предмет их составляющих в сочетании с конкретным или общим профилем высвобождения и/или фармакокинетическими профилями, описание которых приведено здесь. Лекарственные формы этих отдельных аспектов могут включать один или несколько примеров данного изобретения, каждый из которых раскрывает конкретную лекарственную форму и соответствующий профиль высвобождения и/или соответствующий фармакокинетический профиль.

Гранулы и микросферы обычно имеют средний диаметр до 3000 мкм, предпочтительно приблизительно от 200 до 2000 мкм (D_{50}).

В частности, гранулы, предусматриваемые данным изобретением, могут иметь средний диаметр

приблизительно от 50 до 2000 мкм или приблизительно от 200 до 1000 мкм (D_{50}).

В одном аспекте микросферы, предусматриваемые данным изобретением, гранулы могут иметь средний диаметр приблизительно от 100 до 3000 мкм или приблизительно от 200 до 2000 мкм (D_{50}).

Таблетки в рамках данного изобретения, в частности, таблетки в оболочке или матричные таблетки могут иметь размер в диапазоне приблизительно 5-30 мм, желательно около 7-20 мм. Если таблетка имеет круглую форму, размер обозначает диаметр таблетки. Если таблетка имеет овальную форму, размер обозначает длину продольной оси. Размер может составлять приблизительно минимум 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мм. Размер может составлять приблизительно максимум 20 или 30 мм.

Лекарственная форма данного изобретения может содержать как минимум одно вещество для замедления матрицы в объеме не меньше чем приблизительно 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 или 15 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. Вещества для замедления матрицы могут присутствовать в матрице в объеме, который обычно не превышает 80 мас.%, предпочтительно максимум 70, 60 или 50 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. В частности, в матрице должно присутствовать как минимум одно вещество для замедления матрицы в объеме 10-50 мас.%, предпочтительно 10-30 или 15-40 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. Прочие приемлемые диапазоны составляют, например, 3-80, 5-70, 5-60, 5-30 или 8-30 мас.% вещества для замедления матрицы, присутствующего в матрице, по отношению к общему весу лекарственной формы.

Вещество для замедления матрицы можно выбирать из групп полимерных или неполимерных веществ для замедления матрицы. Например, неполимерный материал может иметь точку плавления выше 37°C, предпочтительно диапазон температуры плавления от 40 до 100°C. Неполимерный материал предпочтительно обладает водоотталкивающими свойствами. В одном аспекте замедляющее вещество является предпочтительно полимерным материалом.

Вещество для замедления матрицы также можно выбирать из группы гидрофильных веществ для замедления матрицы, водоотталкивающих веществ для замедления матрицы и инертных полимеров.

В одном аспекте замедляющее вещество является предпочтительно гидрофильным веществом для замедления матрицы. Гидрофильные замедляющие вещества обладают общими преимуществами, поскольку обычно полностью распадаются в организме животных, являются вспомогательными веществами с четкими свойствами и демонстрируют оптимальную техническую обрабатываемость и в более крупных масштабах. В данном документе утверждается, что гидрофильные вещества для замедления матрицы удивительно хорошо подходят для контроля за растворением лактозида.

Соответственно, в одном аспекте замедляющий агент является гидрофильным полимерным материалом, предпочтительно это производные целлюлозы, в частности, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), метилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) с вязкостью 2000-200000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C, предпочтительно вязкость 5000-150000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C, при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелюде, или же 10000-150000 мПа·с, в частности 30000-150000 мПа·с или 50000-150000 мПа·с.

Если в качестве замедляющего вещества использовать гидрофильный полимер с высокой вязкостью, например, ГПЦ или ГПМЦ с вязкостью минимум 30000 мПа·с, предпочтительно приблизительно минимум 50000 или 100000 мПа·с в 2% водном растворе, объем ГПМЦ в лекарственной форме может быть весьма низок, например, 8 мас.% или меньше, 6 мас.% или меньше, 5 мас.% или меньше, 4 мас.% или меньше, 3 мас.% или меньше либо даже 1-2 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. Примеры такой лекарственной формы с МВ, включающей необычайно низкий объем ГПМЦ, приведены в примерах 16 (8,3 мас.% ГПМЦ), 38 (1,8 мас.% ГПМЦ) или 39 (около 3 мас.% ГПМЦ).

Соответственно, в этих аспектах настоящего изобретения, когда лекарственные формы лактозида с МВ в качестве замедляющего вещества содержат гидрофильные производные целлюлозы, в частности, ГПЦ или ГПМЦ с вязкостью минимум приблизительно 30000 мПа·с, предпочтительно минимум приблизительно 50000 или 100000 мПа·с в 2% водном растворе, объем такого гидрофильного замедляющего вещества может составлять в общем около 8 мас.% или меньше, около 6 мас.% или меньше, около 5 мас.% или меньше, около 4 мас.% или меньше, около 3 мас.% или меньше, или 1-2 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. Гидрофильный полимер может присутствовать, как указано, в минимальном объеме 1 мас.%. Как указано, гидрофильный полимер может быть единственным присутствующим замедляющим веществом, или же лекарственная форма может включать дополнительное вещество для замедления. Объемы прочих компонентов, указанные в различных примерах в данном документе, остаются неизменными.

В дополнение к производным целлюлозы со средней и высокой вязкостью, упомянутым выше, было неожиданно установлено, что производные целлюлозы со средней и низкой вязкостью также хорошо способствуют замедлению лактозида. Это тем более удивительно, учитывая высокую растворимость лактозида в воде, который классифицируется как лекарственное средство класса I в соответствии с биофармацевтической системой классификации (БСК). Авторы изобретения установили, что производные целлюлозы, в частности ГПМЦ, имеющие вязкость около 500-5000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C, а особенно около 600-2000 мПа·с, также можно использовать для эффективного модифицирования

высвобождения лакозамида (см. примеры 40, 42-45).

Точно также в одном аспекте замедляющий агент - это гидроксиэтилцеллюлоза, метилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) с вязкостью около 100 и 5000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C, при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелюде. В одном аспекте вязкость ГПЦ может составлять около 200-2000 мПа·с при условии измерения в 10% водном растворе при 20°C. В другом аспекте замедляющим веществом может быть ГПЦ с вязкостью 200-1000 или 200-600 мПа·с в 10% водном растворе при 20°C.

В случае использования гидрофильного замедляющего вещества с низкой вязкостью, например, ГПМЦ с вязкостью около 600-2000 мПа·с в 2% водном растворе или ГПЦ с вязкостью около 200-3000 или 200-600 мПа·с в 10% водном растворе, можно использовать объем такого замедляющего вещества с низкой вязкостью предпочтительно около 8 мас.%, предпочтительнее минимум 10 мас.% или даже 12 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. Соответствующие лекарственные формы приведены в примерах 40-45.

В другом аспекте веществом для замедления матрицы является полиэтиленгликоль с вязкостью около 1000-50000 мПа·с в 1% водном растворе при 25°C, предпочтительно 1500-20000 мПа·с (сП), предпочтительнее около 1500-15000 мПа·с.

В другом аспекте веществом для замедления матрицы является крахмал с вязкостью около 20-200 мПа·с в 2% водном растворе при 25°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелюде, предпочтительно 50-100 мПа·с (сП) или даже около 70 мПа·с.

В другом аспекте веществом для замедления матрицы является ксантан с вязкостью около 500-2000 мПа·с в 1% водном растворе при 25°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелюде, предпочтительно 1000-2000 мПа·с (сП). Если в качестве замедляющего вещества используется ксантан, объем ксантана в лекарственной форме может быть необычно низким, например, 5 мас.% или меньше, 4 мас.% или меньше, 3 мас.% или меньше или даже 1-2 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. Примеры такой лекарственной формы с МВ, включающей необычно низкий объем ксантана, приведены в примерах 33 (2,5 мас.%) или 34 (5 мас.%).

Соответственно, в этих аспектах настоящего изобретения, когда лекарственные формы лакозамида с МВ в качестве замедляющего вещества содержат ксантан, объем ксантана может составлять около 5 мас.% или меньше, около 4 мас.% или меньше, около 3 или 1-2 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. Ксантан может присутствовать, как указано, в минимальном объеме 1 мас.%. Как указано, ксантан может быть единственным присутствующим замедляющим веществом или же лекарственная форма может включать минимум еще одно дополнительное вещество для замедления. Объемы прочих компонентов, указанные в различных примерах в данном документе, остаются неизменными.

Гидрофильное вещество для замедления матрицы можно выбрать из группы смол, простых эфиров целлюлозы, сложных эфиров целлюлозы и прочих производных соединений целлюлозы, желатина, полисахаридов, крахмала, производных крахмала, винилацетата и его производных, винилпирролидона и его производных, полиэтиленгликолей. Гидрофильные вещества для замедления матрицы предпочтительно выбираются из группы полоксамеров, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), поливинилпирролидона, поливиниловых спиртов, модифицированного крахмала, прежелатинированного крахмала, гидроксипропилкрахмала, гиалуроната натрия, альгиновой кислоты, солей альгиновой кислоты, каррагенана, хитозана, гуаровой камеди, пектина и ксантановой камеди. В одном аспекте особенно предпочтительными являются гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и полиэтиленгликоли.

Упомянутые выше подходящие гидрофильные вещества для замедления матрицы находятся в свободной продаже и хорошо известны специалистам, занимающимся фармацевтическими лекарственными формами.

В одном аспекте веществом для замедления матрицы является водоотталкивающее, предпочтительно неполимерное замедляющее вещество с точкой плавления выше 37°C, предпочтительно в диапазоне 40-100, 60-100 или даже 60-80°C.

Водоотталкивающие вещества для замедления матрицы обладают удивительным преимуществом: для отсрочки растворения меньших объемов лакозамида необходимы меньшие объемы замедляющих веществ по сравнению с гидрофильными замедляющими веществами. Исходя из этого, можно производить твердые лекарственные формы меньшего размера, которые будут легче глотать и которые потенциально будут дешевле по сравнению с лекарственными формами, в которых используются большие объемы замедляющих веществ.

Водоотталкивающим веществом для замедления матрицы может быть усвояемый длинноцепочечный замещенный или незамещенный углеводород, включающий в общей сложности около 8-100 атомов углерода, предпочтительно включающий одну-три углеродные цепочки, каждая из которых состоит из приблизительно 10-35 атомов углерода, например, жиров, липидов, парафинов, жирных спиртов, жирных кислот, простых эфиров жирного спирта и сложных эфиров жирных кислот. Точка плавления замед-

ляющего вещества предпочтительно превышает температуру организма животных, что позволяет предупредить стремительное разрушение матрицы после приема. Предпочтительно точка плавления превышает температуру обработки при производстве твердой лекарственной формы лакозамида, чтобы предупредить налипание замедляющих веществ на средства обработки, например, на пресс-формы для таблеток. Соответственно, предпочтительными являются водоотталкивающие замедляющие вещества с температурой плавления выше 37, 40, 50 или даже 60°C.

Водоотталкивающие вещества для замедления матрицы предпочтительно выбираются из группы одноатомных спиртов C_8 - C_{30} , моноглицеридов, диглицеридов, триглицеридов, глицериновых сложных эфиров, гидрогенизированного касторового масла, бегената глицерина, гидрогенизированного соевого масла, макроглицеридов лауроила, стеариловых макроглицеридов, глицерила пальмитостеарата, цетилапальмитата, сложных глицериновых эфиров жирных кислот и цетилового спирта. В одном аспекте предпочтительными являются триглицериды и бегенат глицерина.

Упомянутые выше подходящие водоотталкивающие вещества для замедления матрицы находятся в свободной продаже и хорошо известны специалистам, занимающимся фармацевтическими лекарственными формами.

В одном аспекте вещество для замедления матрицы является инертным полимером, т.е. принадлежит к полимерам, которые не разлагаются или разлагаются весьма незначительно под воздействием микроорганизмов в организме животного. Например, инертный полимер можно выбрать из группы акриловых смол, производных целлюлозы, производных винилацетата и нерастворимых в воде сложных полиэфиров, предпочтительно из группы поливинилацетата, этилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, шеллака, производных полиметакриловой кислоты, сополимера типа А метакриловой кислоты, сополимера типа В метакриловой кислоты, сополимера типа С метакриловой кислоты, аммонийно-метакрилатного сополимера типа А, аммонийно-метакрилатного сополимера типа В, нейтрального этилметилметакрилатного сополимера и основного бутилметакрилатного сополимера. В одном аспекте поливинилацетаты, сополимер типа В метакриловой кислоты и нейтральная метакриловая кислота являются предпочтительными. Было неожиданно установлено, что некоторые инертные полимеры весьма эффективно отсрочивают высвобождение лакозамида даже в случае использования их в небольших количествах.

В одном предпочтительном аспекте вещество для замедления матрицы выбрано из группы гидроксипропилметилцеллюлоз, полиэтиленгликолей, этилцеллюлоз, триглицеридов, бегената глицерина, поливинилацетатов, сополимера типа В метакриловой кислоты и нейтральной метакриловой кислоты в общем объеме 10-30 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы.

Упомянутые выше подходящие вещества из инертных полимеров для замедления матрицы находятся в свободной продаже и хорошо известны специалистам, занимающимся фармацевтическими лекарственными формами.

В одном аспекте лекарственная форма настоящего изобретения включает лакозамид, вещество для замедления матрицы и предпочтительно минимум одно вспомогательное вещество из категории наполнителей, разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, модификаторов вязкости и нефункциональных пленочных оболочек.

В одном аспекте настоящего изобретения твердая лекарственная форма включает:

(а) лакозамид в объеме 20-95 мас.%, предпочтительно около 35-95 мас.%, еще предпочтительнее в объеме около 50-95 или 70-95 мас.%,

(b) минимум одно вещество для замедления матрицы в объеме 5-80 мас.%, предпочтительно 5-50 или 5-30 мас.%, и по желанию

(с) одно или несколько вспомогательных веществ в общем объеме до 75 мас.%, выбранных из группы наполнителей, разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, модификаторов вязкости, пластификаторов, антиадгезивов, стабилизаторов, антиоксидантов, и/или

(d) нефункциональную пленочную оболочку в объеме максимум 30 мас.%, все объемы в пунктах (а)-(d) указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

В одном аспекте настоящего изобретения твердая лекарственная форма включает:

(а) лакозамид в объеме 20-95 мас.%, предпочтительно около 30-90 мас.%, еще предпочтительнее в объеме около 35-85 или 40-80 мас.%;

(b) как минимум одно вещество для замедления матрицы в общем объеме около 1-15 мас.%, предпочтительно около 1,5-10 или 3-8 мас.%,

причем упомянутое замедляющее вещество выбирается предпочтительно из группы производных целлюлозы с вязкостью минимум 30000, 50000 или 100000 мПа·с в 2% водном растворе, ксантановых камедей, и по желанию

(с) одно или несколько вспомогательных веществ в общем объеме до 75 мас.%, выбранных из группы наполнителей, разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, модификаторов вязкости, пластификаторов, антиадгезивов, стабилизаторов, антиоксидантов, и/или

(d) нефункциональную пленочную оболочку в объеме максимум 30 мас.%, все объемы в пунктах (a)-(d) указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Такие лекарственные формы с высоким содержанием лакозамида и низким содержанием замедляющего вещества в особенности полезны для лекарственных форм с высокими дозами, содержащими минимум 400 мг, минимум 500 мг, минимум 600 мг или даже минимум 800 мг лакозамида.

В одном аспекте лекарственной формой с контролируемым высвобождением является таблетка размером около 7-30 мм, предпочтительно 8-20 мм или даже 10-20 мм, которая содержит:

(a) лакозамид в объеме 20-95 мас.%, предпочтительно около 35-95 мас.%, еще предпочтительнее в объеме около 50-95 или 70-95 мас.%;

(b) минимум одно вещество для замедления матрицы в объеме 5-80 мас.%, предпочтительно 5-50 или 5-30 мас.%, и по желанию

(c) одно или несколько вспомогательных веществ в общем объеме до 75 мас.%, выбранные из группы наполнителей, разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, модификаторов вязкости, пластификаторов, антиадгезивов, стабилизаторов, антиоксидантов, и/или

(d) нефункциональную пленочную оболочку в объеме максимум 30 мас.%, все объемы в пунктах (a)-(d) указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

В одном аспекте лекарственной формой с контролируемым высвобождением является таблетка размером около 5-10 мм, предпочтительно 5-8 мм, которая содержит:

(a) лакозамид в объеме 20-95 мас.%, предпочтительно около 35-95 мас.%, еще предпочтительнее в объеме около 50-95 или 70-95 мас.%;

(b) минимум одно вещество для замедления матрицы в объеме 5 мас.%, предпочтительно 15 мас.%, например, в диапазоне 15-60 или 20-50%, и по желанию

(c) одно или несколько вспомогательных веществ в общем объеме до 75 мас.%, выбранные из группы наполнителей, разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, модификаторов вязкости, пластификаторов, антиадгезивов, стабилизаторов, антиоксидантов, и/или

(d) нефункциональную пленочную оболочку в объеме максимум 30 мас.%, все объемы в пунктах (a)-(d) указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Еще один аспект касается лекарственной формы с контролируемым высвобождением для перорального приема, которая содержит лакозамид в объеме 70-95 мас.%, вещество для замедления матрицы в объеме 5-30 мас.%, наполнитель и/или разбавитель в объеме 0-25 мас.%, связующее вещество в объеме 0-15 мас.%, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-10 мас.%, и нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-10 мас.%; все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Было неожиданно установлено, что грануляция, предпочтительно влажная грануляция в сочетании с замедляющим веществом и лакозамидом позволяет увеличивать медикаментозную нагрузку в диапазоне больше 50 мас.% или даже 70-95 мас.% лакозамида. Это преимущество позволяет производить небольшие таблетки, которые легко глотать и которые содержат небольшое количество полимеров, что, соответственно, дает возможность снизить себестоимость продукции. Предпочтительными вспомогательными веществами, которые используются в таких лекарственных формах, является этилцеллюлоза, поливинилацетат и сополимер метакрилата.

Наполнители и/или разбавители можно выбрать из группы производных двузамещенного фосфата кальция, карбонатов магния, алюминия-магния силикатов, крахмала, модифицированного крахмала, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, хитозана, лактозы, сахаров, хлорида натрия, алюмометасиликата магния, жиров, парафинов, жирных спиртов или сложных эфиров жирных кислот, минеральных масел, растительных масел и незамещенных или замещенных водородов.

Связующие вещества можно выбирать из группы микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, лактозы, производных двузамещенного фосфата кальция, карбонатов магния, алюминия-магния силикатов, бикарбоната натрия, полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, коповидона, поливинилацетата, поливинилового спирта, полоксамеров, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, шеллака, крахмала, модифицированного крахмала, желатинизированного крахмала, гидроксипропилкрахмала, карбоксиметилированных натрия крахмала акриловых смол, веществ, полученных из белков, сополимера типа А метакриловой кислоты, сополимера типа В метакриловой кислоты, сополимера типа С метакриловой кислоты, аммонийно-метакрилатного сополимера типа А, аммонийно-метакрилатного сополимера типа В, основного бутилметакрилатного сополимера, гиалуроната натрия, декстрата, декстрина, мальтодекстрина, альгиновой кислоты, солей альгиновой кислоты (например, натрия, калия, кальция), каррагенана, хитозана, гуаровой камеди, пектина, ксантановой смолы, цетилпальмитата, бегената глицерина, глицерилмоностеарата, глицерилпальми-

тостеарата, моноглицеридов, диглицеридов, триглицеридов, сложных глицериновых эфиров, жирных спиртов и сложных эфиров жирных кислот.

В рамках настоящего изобретения наполнитель, а именно гидрофильный полимер, обычно может иметь вязкость меньше чем 100 мПа·с (сП·с), в частности меньше чем 50, 30 или 10 мПа·с (сП·с) при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелюде.

В рамках настоящего изобретения наполнитель, а именно гидрофильный полимер, обычно может иметь вязкость меньше чем 100 мПа·с (сП·с), в частности меньше чем 50, 30 или 10 мПа·с (сП·с) при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелюде.

Смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению или модификаторы вязкости можно выбирать из группы стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, талька, диоксида кремния, метилированного диоксида кремния и полиэтиленгликоля.

Пластификаторы можно выбирать из группы триэтилцитрата, триацетина, глицерина, полиэтиленгликоля, лецитина, дибутилфталата, дибутилсебацата и диэтилфталата.

Антиадгезивы можно выбирать из группы талька, глицерилмоностеарата, стеарата магния и стеариновой кислоты.

Прочие распространенные вспомогательные вещества, например, антиоксиданты, стабилизаторы, ароматизаторы, красители и т.д. могут также присутствовать в твердой лекарственной форме.

Подходящие нефункциональные пленочные оболочки могут быть основаны на ГПМЦ, ГПЦ и поливинилспирте.

В одном аспекте весовое соотношение лакозамида и вещества, замедляющего матрицу, может составлять от 1:2 до 1:6, предпочтительно от 1:3 до 1:5.

Отдельный аспект настоящего документа касается лекарственной формы с контролируемым высвобождением для перорального приема, которая включает:

- (a) лакозамид в объеме 70-95 мас.%;
 - (b) вещество, замедляющее матрицу, в объеме 5-30 мас.%, предпочтительно 5-25 мас.%, и выбирается из группы этилцеллюлозы, поливинилацетата и сополимера метакрилата;
 - (c) наполнитель и/или разбавитель в объеме 0-25 мас.%;
 - (d) связующее вещество в объеме 0-15 мас.%;
 - (e) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-25%, предпочтительно 0-10%; и/или
 - (f) нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-10 мас.%,
- все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Необходимо понимать, что отдельные соединения, которые можно использовать в лекарственной форме, упомянутой здесь, также можно использовать в качестве связующего вещества и наполнителя, причем в этом контексте термин "наполнитель" включает разбавители в соответствии с описанием, приведенным здесь. Например, микрокристаллическая целлюлоза может использоваться в качестве связующего вещества или наполнителя или же в обоих качествах. Если некая лекарственная форма содержит соединение, которое можно использовать в качестве связующего вещества и наполнителя, объем этого соединения (например, в мас.%) в конкретной лекарственной форме можно отнести к объему связующего вещества и наполнителя, присутствующего в лекарственной форме, в соответствии с данным документом (в частности, в непатентованном составе, обсуждаемым здесь) или же можно отнести к объему обоих веществ, присутствующих в составе. Например, если состав, описанный здесь, включает 0-25 мас.% наполнителя/разбавителя и 0-15 мас.% связующего вещества, и если определенные вспомогательные вещества можно учитывать и в связующих веществах, и в наполнителях, объем связующих веществ и наполнителей/разбавителей можно добавить к общему объему наполнителя/разбавителя до 40 мас.%

Отдельный аспект настоящего изобретения касается лекарственной формы с контролируемым высвобождением для перорального приема, предпочтительно таблетки, которая включает:

- (a) лакозамид в объеме 1-80 мас.%, предпочтительно около 20-75 мас.%, еще предпочтительнее в объеме около 30-60 или 35-60 мас.%;
 - (b) вещество для замедления матрицы в объеме 5-80 мас.%, предпочтительно 5-50 или 5-30 мас.%;
 - (c) наполнитель и/или разбавитель в объеме 0-80 мас.%, предпочтительно 20-55 мас.%;
 - (d) связующее вещество в объеме 0-80 мас.%, предпочтительно 10-50 мас.%;
 - (e) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-80 мас.%, предпочтительно 0-20 мас.%; и
 - (f) нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-30 мас.%, предпочтительно 0-5 мас.%,
- все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

В частности, лекарственная форма включает лакозамид, вещество для замедления матрицы и предпочтительно минимум одно вспомогательное вещество из категории наполнителей, разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, модификаторов вязкости и нефункциональных пленочных оболочек.

Отдельный аспект настоящего изобретения касается лекарственной формы с контролируемым вы-

свобождением для перорального приема, предпочтительно таблетки, которая включает:

- (a) лакзамид в объеме 30-60 мас.%, предпочтительно 30-50 мас.% или даже 35-50 мас.%;
- (b) вещество, замедляющее матрицу, в объеме 5-25 мас.%, предпочтительно 8-20 мас.%;
- (c) наполнитель и/или разбавитель в объеме 15-30 мас.%, связующее вещество в объеме 15-40 мас.%, предпочтительно 20-30 мас.%;
- (d) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-10 мас.%, предпочтительно до 5 мас.%; и
- (f) нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-5 мас.%,

все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Другой предпочтительный аспект настоящего изобретения касается лекарственной формы с контролируемым высвобождением для перорального приема, предпочтительно таблетки, которая включает:

- (a) лакзамид в объеме 30-50 мас.% или 35-50 мас.%;
- (b) вещество для замедления матрицы в объеме 5-25 мас.%, предпочтительно 8-20 мас.%, еще предпочтительнее 10-20 мас.%, причем вещество для замедления матрицы предпочтительно выбирается из группы гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и смесей из них, при этом все вещества должны иметь вязкость приблизительно 600-150000 мПа·с, предпочтительно 5000-150000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелодэ;

(c) связующее вещество, наполнитель и/или разбавитель в общем объеме 20-70 мас.%, предпочтительно 30-60 мас.%, причем наполнитель и/или разбавитель предпочтительно выбирается из группы микрокристаллической целлюлозы и силикатированной микрокристаллической целлюлозы, а связующее вещество можно выбирать из группы микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и смесей; все указанные связующие вещества предпочтительно должны быть либо нерастворимыми в воде, либо иметь вязкость менее 2000 мПа·с, предпочтительнее менее 100 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелодэ;

(d) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-5 мас.%; и

(e) нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-5 мас.%,

все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Один аспект данного документа касается твердой фармацевтической лекарственной формы, предназначенной для приема лакзамидов перорально один раз в сутки, предпочтительно в виде таблеток, при этом указанная твердая лекарственная форма

(1) состоит из:

(a) приблизительно 50-600 мг, предпочтительно 100-400 мг, предпочтительнее всего 100, 200, 300 или 400 мг (что в каждом отдельном примере составляет предпочтительно около 35-50 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы) в качестве активного ингредиента; и

(b) минимум одно вспомогательное вещество, контролирующее высвобождение лакзамидов и присутствующее в матрице упомянутой твердой лекарственной формы в объеме около 1-30 мас.%, предпочтительно 5-30, 8-25 мас.% и особенно предпочтительно 10-20 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы; и/или

(c) предпочтительно одно или несколько дополнительных терапевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые также могут принадлежать к одной или нескольким группам наполнителей/разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, в общем объеме около 25-70 мас.%, предпочтительно около 30-60 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, при этом опционально

(c1) наполнитель и/или разбавитель могут присутствовать в объеме 15-30 мас.%, причем наполнитель и/или растворитель можно выбирать из группы микрокристаллической целлюлозы и силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

(c2) связующее вещество может присутствовать в объеме 15-40 мас.%, предпочтительно 18-30 мас.%, причем связующее вещество можно выбирать из группы микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и смесей; все указанные связующие вещества предпочтительно должны быть либо нерастворимыми в воде, либо иметь вязкость менее 2000 мПа·с, предпочтительно менее 100 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелодэ;

(c3) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-5 мас.%, и

(2) упомянутая лекарственная форма:

(2.1) обеспечивает профиль растворения *in vitro*, как представлено ниже, и предпочтительно

(2.1.1):

(a) в объеме около 8,5-41 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 17-64 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(c) в объеме около 30-88 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч;

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин, и/или

(2.1.2):

(a) в объеме около 8,5-50 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 1 ч;

(b) в объеме около 15-70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 2 ч; и/или

(c) в объеме около 28-90 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме на протяжении 4 ч;

в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* предпочтительнее измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин,

и/или упомянутая лекарственная форма

(2.2) после приема животными, и особенно людьми, один раз в сутки обеспечивает профиль фармакокинетики, состоящий из одного или нескольких перечисленных ниже фармакокинетических параметров:

(a) временная точка $T_{\max,ss}$, для получения максимальной равновесной концентрации лакозамида в плазме после приема препарата на протяжении от 4 до 10 ч, предпочтительнее приблизительно от 5 до 9 ч, еще предпочтительнее приблизительно от 6,5 до 9 ч или приблизительно 6,8-8,6 ч; и/или

(b) временная точка $T_{\max,ss}$, для достижения максимальной концентрации лакозамида в плазме после приема одной дозы препарата через 7 ч или более, 8 ч или более, предпочтительнее приблизительно от 10 до 18 ч или приблизительно 10-15 ч; и/или

(c) колебание между максимальной и минимальной концентрациями (КММ) составляет менее 50%, предпочтительно максимум 45% или даже 40%; и/или

(d) значение k_a всасывания приблизительно 0,1-0,3/ч, предпочтительно приблизительно 0,1-0,2/ч.

Другой предпочтительный аспект настоящего изобретения касается лекарственной формы с контролируемым высвобождением для перорального приема, предпочтительно таблетки, которая включает:

(a) лакозамид в объеме 30-50 или 35-50 мас.%;

(b) вещество для замедления матрицы в объеме 5-25 мас.%, предпочтительно 8-20 мас.%, еще предпочтительнее 8-18 мас.%, причем вещество для замедления матрицы предпочтительно выбирается из группы гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и их смесей, при этом все вещества должны иметь вязкость приблизительно 5000-150000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелюде;

(c) наполнитель и/или разбавитель в объеме 15-30 мас.%, причем наполнитель и/или разбавитель следует выбирать из группы микрокристаллической целлюлозы и силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

(d) связующее вещество в объеме 15-40 мас.%, предпочтительно 18-30 мас.%, причем связующее вещество следует выбирать из группы микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей; все указанные связующие вещества предпочтительно должны быть либо нерастворимыми в воде, либо иметь вязкость менее 2000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелюде;

(e) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-5 мас.%; и

(f) нефункциональная пленочная оболочка в объеме 0-5 мас.%,

все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Отдельный аспект настоящего изобретения касается лекарственной формы с контролируемым высвобождением для перорального приема, предпочтительно таблетки, которая включает:

(a) лакозамид в объеме 30-60 или 35-50 мас.%;

(b) вещество для замедления матрицы в объеме 8-40 мас.%, предпочтительно 10-30 мас.% или даже 12-25 мас.%, причем замедляющее вещество выбирается из группы:

а) этилцеллюлозы, метилцеллюлозы или гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) с вязкостью 100-5000 мПа·с в 2% водном растворе и/или 200-600 мПа·с в 10% растворе;

b) гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) с вязкостью 500-5000 мПа·с в 2% водном растворе и их смесей;

(с) связующее вещество, наполнитель и/или разбавитель в общем объеме 25-70 мас.%, причем наполнитель и/или растворитель предпочтительно выбирается из группы микрокристаллической целлюлозы и силикатированной микрокристаллической целлюлозы, а связующее вещество следует выбирать из группы микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксизтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей; все указанные вещества должны быть либо нерастворимыми в воде, либо иметь вязкость менее 100 мПа·с в 2% водного раствора;

(d) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-5 мас.%; и

(е) нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-5 мас.%,

все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Другой предпочтительный аспект настоящего изобретения касается лекарственной формы с контролируемым высвобождением для перорального приема, предпочтительно таблетки, которая включает:

(a) лакозамид в объеме 35-45 мас.%;

(b) вещество для замедления матрицы в объеме 8-20 мас.%, предпочтительно 8-18 мас.%, причем вещество для замедления предпочтительно выбирается из группы гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) с вязкостью 5000-50000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелодэ;

(с) наполнитель и/или разбавитель с объемом около 15-30 мас.%, причем наполнитель и/или разбавитель - предпочтительно силикатированная микрокристаллическая целлюлоза;

(d) связующее вещество в объеме около 18-28 мас.%, причем связующее вещество - предпочтительно смесь:

(d1) микрокристаллической целлюлозы или силикатированной микрокристаллической целлюлозы в объеме 8-15 мас.%, предпочтительно 10-12 мас.%;

(d2) гидроксипропилцеллюлозы в объеме 0-5 мас.%, предпочтительно 0,5-2 мас.%;

(d3) низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы в объеме 5-15 мас.%, предпочтительно 8-12 мас.%;

(е) причем все указанные связующие вещества предпочтительно должны быть либо нерастворимыми в воде, либо иметь вязкость менее 2000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелодэ;

(f) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-5 мас.%, предпочтительно 0,5-2 мас.%, при этом смазывающим веществом может быть стеарат магния, и

(g) нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-5 мас.%,

все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Другой предпочтительный аспект настоящего изобретения касается лекарственной формы с контролируемым высвобождением для перорального приема, предпочтительно таблетки, которая включает:

(a) лакозамид в объеме 30-60 или 35-45 мас.%;

(b) вещество для замедления матрицы в объеме 8-20 мас.%, предпочтительно 8-18 мас.%, причем вещество для замедления предпочтительно выбирается из группы гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) с вязкостью 5000-50000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелодэ, например, Methocel® K15M;

(с) минимум один наполнитель и/или разбавитель в объеме 10-40 мас.%;

(d) минимум одно связующее вещество в объеме 10-40 мас.%;

(е) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-10 мас.%, предпочтительно 0,5-5 мас.%; и

(f) нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-5 мас.%,

все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Другой предпочтительный аспект настоящего изобретения касается лекарственной формы с контролируемым высвобождением для перорального приема, предпочтительно таблетки, которая включает:

(a) лакозамид в объеме 20-60 мас.%, предпочтительно 30-50 или 35-45 мас.%;

(b) вещество для замедления матрицы в объеме 6-25 мас.%, предпочтительно 8-20 мас.% или даже 8-18 мас.%, причем вещество для замедления предпочтительно выбирается из группы гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) с вязкостью 5000-50000 мПа·с в 2% водном растворе при 20°C при условии измерения с использованием капиллярной вязкости Уббелодэ, например, Methocel® K15M; и

(с) минимум одно вспомогательное вещество из перечисленного ниже:

(с1) наполнители и/или разбавители, предпочтительно в объеме около 10-40 мас.%;

(с2) связующие вещества, предпочтительно в объеме 10-40 мас.%;

(с3) смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, и/или модификаторы вязко-

сти в объеме 0-10 мас.%, предпочтительно 0,5-5 или 0,5-2 мас.%; и
(с4) нефункциональная пленочная оболочка в объеме 0-5 мас.%,

все значения указаны по отношению к общей массе лекарственной формы, при этом размер таблетки составляет минимум 8 мм, предпочтительно минимум 10 мм.

В одном аспекте таблетка имеет овальную форму с продольной осью около 10-20 мм, поперечная ось составляет около 6-12 мм.

В одном аспекте настоящее изобретение связано со способом изготовления твердой лекарственной формы, содержащей матрицу лакозамида с контролируемым высвобождением, при этом упомянутый способ предполагает следующие действия:

(а) смешивание соответствующих объемов лакозамида, вещества для замедления матрицы, возможно, связующего вещества, предпочтительно в водном растворе;

(b) грануляция смеси, полученной на этапе (а), предпочтительно способом влажной грануляции;

(с) добавление в матрицу остальных вспомогательных веществ и смешивание с гранулами, полученными на этапе (b);

(d) прессование смеси, полученной на этапе (с), для производства таблеток; и

(е) в некоторых случаях нанесение оболочки на таблетки, полученные на этапе (d).

В другом аспекте данное изобретение предусматривает лекарственную форму лакозамида с контролируемым высвобождением для приема перорально, которая содержит:

(а) матрицу с лакозамидом и

(b) минимум один покрывающий слой, контролирующий высвобождение указанной матрицы лакозамида; этот слой содержит вещество, контролирующее высвобождение.

В этом аспекте матрица, содержащая лакозамид, может содержать минимум одно вспомогательное вещество. В этом аспекте матрица, содержащая лакозамид, может быть любой матрицей, описание которой приведено в данном документе. В частности, матрица, содержащая лакозамид (а), может быть:

(i) матрицей с немедленным высвобождением в соответствии с приведенным описанием или

(ii) матрицей с модифицированным высвобождением, содержащей минимум одно вещество, контролирующее высвобождение.

В лекарственной форме в этом аспекте матрица с модифицированным высвобождением (ii) может быть любой матрицей с модифицированным высвобождением в соответствии с приведенным описанием. В частности, матрица с модифицированным высвобождением (ii) может быть в любой твердой лекарственной форме в соответствии с приведенным описанием. Вещество, контролирующее высвобождение в (ii), можно выбирать из перечня веществ, замедляющих матрицу, приведенного здесь.

В одном аспекте высвобождение лакозамида контролируется с помощью функционального слоя вокруг матрицы с лакозамидом, при этом данный слой содержит минимум одно вещество, контролирующее высвобождение лакозамида, предпочтительно контролирующий высвобождение полимер.

В другом аспекте контролирующий высвобождение слой может обеспечивать односторонний контроль высвобождения лакозамида из твердой лекарственной формы, если, например, матрица с лакозамидом (а) находится в матрице с немедленным высвобождением.

В другом аспекте высвобождение контролируется с помощью слоя вокруг матрицы с лакозамидом, которая также может содержать вещество, контролирующее высвобождение. В данном случае высвобождение лакозамида может замедляться частично благодаря матрице с контролируемым высвобождением, а частично благодаря наличию слоя, контролирующего высвобождение. Его преимущество в том, что даже если внешний слой разрушится во время обработки, хранения или обращения пациентом, матрица, тем не менее, обеспечит некую отсрочку высвобождения лакозамида. Кроме этого, слой отсроченного высвобождения сократит до минимума эффект "всплеска" по причине немедленного высвобождения части лакозамида, находящейся на поверхности матрицы. Соответственно, двойная отсрочка высвобождения лакозамида благодаря действию матрицы и оболочки, отсрочивающей высвобождение, дает возможность особенно тщательно контролировать высвобождение. Это имеет особое значение в случае приема многократных доз, так как одноразовые единицы имеют весьма небольшой размер (выражающийся в мм или даже мкм) и большую удельную площадь поверхности, что усложняет задачу замедления высвобождения лакозамида исключительно с помощью матрицы высвобождения.

Как минимум один слой, контролирующий высвобождение (b), может содержать по меньшей мере один нерастворимый в воде парафин или полимер, обеспечивающий замедление высвобождения лакозамида. Можно использовать любой парафин или полимер, который, как известно, может в случае его применения в качестве слоя, контролирующего высвобождение и окружающего ядро, замедлить высвобождение активного вещества из ядра.

Например, контролирующий высвобождение слой может содержать минимум один полимер, замедляющий высвобождение, который выбирается из группы акриловых смол, производных целлюлозы или производных винилацетата. Эти полимеры могут растворяться в воде или же быть нерастворимыми в воде. Эти полимеры предпочтительно выбирать из группы поливинилпирролидона, поливинилацетата, этилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, шеллака, сополимера типа А метакриловой кислоты, сопо-

лимера типа В метакриловой кислоты, сополимера типа С метакриловой кислоты, аммонийно-метакрилатного сополимера типа А, аммонийно-метакрилатного сополимера типа В и основного бутил-метакрилатного сополимера.

Упомянутые выше подходящие полимеры, контролирующие высвобождение, находятся в свободной продаже и хорошо известны специалистам, занимающимся фармацевтическими лекарственными формами.

В лекарственной форме данного изобретения слой, контролирующий высвобождение, может входить в состав в объеме 1-60 мас.%, предпочтительно в объеме 5-45 мас.% или даже 5-35 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. В одном аспекте данного изобретения слой, контролирующий высвобождение, может входить в состав в объеме 1-20 мас.%, предпочтительно в объеме 2-15 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы.

Общее содержание вещества, замедляющего высвобождение, в слое, контролирующем высвобождение (функциональной оболочке), по отношению к общему весу лекарственной формы может составлять приблизительно 0,2-20 мас.% или предпочтительно около 0,5-15 мас.%. Образцы лекарственных форм с МВ, содержащих вещество, замедляющее высвобождение, в общем объеме около 0,9-3 мас.%, приведены в примерах 53 и 54 в данном документе. Образцы лекарственных форм с МВ, содержащих в функциональной оболочке больший объем вещества, замедляющего высвобождение, приведены в примерах 7-13.

В одном аспекте описания данного изобретения растворение лакозамида преимущественно контролируется путем разрушения, распада или набухания слоя, контролирующего высвобождение, который, таким образом, выполняет функции слоя как такового.

Как вариант, в слое, контролирующем высвобождение, также могут содержаться растворимые в воде порообразующие вещества. Растворимые в воде порообразующие вещества, в частности гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, моно- или дисахариды, а также неорганические соли можно закладывать в менее растворимые вещества, контролирующие высвобождение, чтобы они быстро растворились в водной среде, открывая, таким образом, поры, через которые будет высвобождаться лакозамид.

В лекарственной форме данного изобретения слой, контролирующий высвобождение, может содержать полимер, замедляющий высвобождение, в объеме 5-35 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы. Полимерами, замедляющими высвобождение, которые предпочтительно использовать в слое, контролирующем высвобождение, являются этилцеллюлозы, поливинилацетаты, сополимер типа В метакриловой кислоты и нейтральный этилметилметакрилатный сополимер.

В дополнение к одному или нескольким полимерам, которые замедляют высвобождение лакозамида, слой, контролирующий высвобождение, может также содержать одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ, которые можно выбирать из группы связующих веществ, порообразующих веществ, антиадгезивов, антивспенивающих веществ, ароматизаторов, пигментов, красителей и вспомогательных веществ для производства, в частности, пластификаторов, эмульгаторов или стабилизаторов, которые хорошо известны в этой сфере.

В другом аспекте данное изобретение предусматривает лекарственную форму лакозамида с контролируемым высвобождением для приема перорально, которая содержит:

- (a) матрицу с лакозамидом и
 - (b) минимум один покрывающий слой, контролирующий высвобождение указанной матрицы лакозамида; этот слой содержит вещество, контролирующее высвобождение,
- при этом матрица, содержащая лакозамид (a), либо является матрицей с немедленным высвобождением, либо содержит минимум одно вещество для замедления матрицы, описание которого приведено в данном документе.

В одном аспекте настоящего изобретения твердая лекарственная форма включает:

- (a) матрицу с лакозамидом и
- (b) минимум один покрывающий слой, контролирующий высвобождение указанной матрицы лакозамида; этот слой содержит вещество, контролирующее высвобождение,
- (c) и минимум одно вещество из перечисленного ниже:
- (c1) промежуточный слой между матрицей, содержащей лакозамид, (a) и слоем, контролирующим высвобождение (b), и
- (c2) завершающий внешний слой вокруг матрицы, контролирующей высвобождение (b).

В данном аспекте твердая лекарственная форма может содержать слой (c1) и (c2).

Слой с немедленным высвобождением между матрицей, содержащей лакозамид, и внешним слоем, контролирующим высвобождение, может либо содержать, либо не содержать лакозамид и, соответственно, либо принимать, либо не принимать участие в создании профиля окончательного высвобождения.

Внешняя оболочка вокруг слоя, контролирующего высвобождение, может содержать красители и/или ароматизаторы, и/или вспомогательные вещества, обеспечивающие стабильность таблетки во время хранения.

Один из аспектов данного документа связан с твердой лекарственной формой лакозамида для при-

ема перорально, которая состоит из:

(а) матрицы, содержащей нижеследующее:

(а1) лакозамид в объеме 1-95 мас.%, предпочтительно 30-95, 40-95 или даже 50-95 мас.%;

(а2) наполнитель и/или разбавитель в объеме 0-80 мас.%, предпочтительно 0-50 или 0-30 мас.%;

(а3) связующее вещество в объеме 0-80 мас.%, предпочтительно 0-50, 0-30 или 0-15 мас.%;

(а4) как вариант, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-80 мас.%; и

(b) слой, контролирующий высвобождение, в объеме 1-60 мас.%, предпочтительно 5-35 мас.%, и в некоторых случаях

(с) последний внешний слой или пленочная оболочка вокруг матрицы, контролирующей высвобождение (b), в объеме 0-30 мас.%,

все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

Один аспект настоящего изобретения связан с твердой лекарственной формой лакозамида для приема перорально, причем данная лекарственная форма представлена в виде гранул или микросфер для использования в качестве многократных единиц дозирования, и каждая гранула или микросфера содержит:

(а) матрицу, содержащую нижеследующее:

(а1) лакозамид в объеме 1-95 мас.%, предпочтительно 30-95, 40-95 или даже 50-95 мас.%;

(а2) наполнитель и/или разбавитель в объеме 0-80 мас.%, предпочтительно 0-50 или 0-30 мас.%;

(а3) связующее вещество в объеме 0-80 мас.%, предпочтительно 0-50, 0-30 или 0-15 мас.%;

(а4) как вариант, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-80 мас.%; и

(b) слой, контролирующий высвобождение, в объеме 1-60 мас.%, предпочтительно 5-35 мас.%, и в некоторых случаях

(с) последний внешний слой или пленочная оболочка вокруг матрицы, контролирующей высвобождение (b), в объеме 0-30 мас.%,

все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

В одном аспекте настоящее изобретение связано со способом изготовления твердой лекарственной формы, содержащей слой, контролирующий высвобождение лакозамида, при этом упомянутый способ предполагает следующие основные действия:

(а) смешивание соответствующих объемов лакозамида и, в некоторых случаях, наполнителя, связующего вещества и вещества, замедляющего матрицу, предпочтительно с использованием растворителя на водной основе;

(b) грануляция смеси, полученной на этапе (а), предпочтительно способом влажной грануляции;

(с) нанесение функциональной оболочки на гранулы, частицы или микросферы, полученные на этапе (b);

(d) добавление остальных вспомогательных веществ и смешивание их с гранулами, полученными на этапе (с);

(е) заполнение капсул или пакетов смесью, полученной на этапе (d), и в некоторых случаях, прессование в таблетки.

Твердую лекарственную форму данного изобретения можно изготавливать способом сухой грануляции, влажной грануляции, экструзии расплава, погружения в расплав и прямого прессования. В частности, твердую лекарственную форму с профилем высвобождения лакозамида, представленным здесь, можно изготавливать способом сухой грануляции, влажной грануляции, экструзии расплава, погружения в расплав и прямого прессования.

Отдельные аспекты настоящего изобретения касаются твердых лекарственных форм в соответствии с определением в данном документе на предмет их составляющих, которые обеспечивают профиль высвобождения лакозамида, соответствующий минимум одному из приведенных здесь профилей высвобождения, причем упомянутая лекарственная форма производится способом сухой грануляции, влажной грануляции, экструзии расплава, погружения в расплав и прямого прессования. В этих отдельных аспектах профиль высвобождения может быть профилем растворения *in vitro*, который можно определить в плане высвобождения лакозамида *in vitro* в соответствии со способом USP (издание 24) <711>. Профиль высвобождения также можно определить по скорости растворения k_{diss} или выразить как константу скорости растворения K_{diss} . Применение твердых лекарственных форм, изготовленных описанным способом, может привести к созданию некоторых фармакокинетических профилей, определяемых константой скорости всасывания k_a , $AUC_{ss, norm}$, КММ, временной точкой T_{max} и/или $C_{max, ss, norm}$ в соответствии с приведенным здесь описанием. Отдельные аспекты настоящего изобретения касаются незапатентованной или конкретной твердой лекарственной формы в соответствии с определением в данном документе на предмет ее составляющих, в сочетании с конкретным или общим профилем высвобождения и/или фармакокинетическим профилем в соответствии с приведенным здесь описанием, причем упомянутая лекарственная форма производится способом сухой грануляции, влажной грануляции, экструзии расплава, погружения в расплав и прямого прессования. Лекарственные формы этих отдельных аспектов могут охва-

тивать один или несколько примеров данного изобретения, каждый из которых раскрывает способ изготовления конкретной лекарственной формы, и соответствующий профиль высвобождения и/или фармакокинетический профиль.

Отдельные дополнительные аспекты настоящего изобретения касаются твердых лекарственных форм, которые обеспечивают профиль высвобождения лакозамида, соответствующий минимум одному из приведенных здесь профилей высвобождения, причем упомянутая лекарственная форма производится способом сухой грануляции, влажной грануляции, экструзии расплава, погружения в расплав и прямого прессования. В этих отдельных аспектах профиль высвобождения может быть профилем растворения *in vitro*, который можно определить в плане высвобождения лакозамида *in vitro* в соответствии со способом USP (издание 24) <711>. Профиль высвобождения также можно определить по скорости растворения k_{diss} или выразить как константу скорости растворения K_{diss} . Применение твердой лекарственной формы лакозамида, изготовленной описанным способом, может приводить к созданию некоторых фармакокинетических профилей, определяемых константой скорости всасывания k_a , $AUC_{ss, норм}$, КММ, временной точкой T_{max} и/или $C_{max, ss, норм}$ в соответствии с приведенным здесь описанием. Отдельные аспекты настоящего изобретения касаются запатентованной или конкретной твердой лекарственной формы в сочетании с конкретным или общим профилем высвобождения и/или фармакокинетическим профилем в соответствии с приведенным здесь описанием, причем упомянутая лекарственная форма производится способом сухой грануляции, влажной грануляции, экструзии расплава, погружения в расплав и прямого прессования. Лекарственные формы этих отдельных аспектов могут включать один или несколько примеров данного изобретения, каждый из которых раскрывает способ изготовления конкретной лекарственной формы и соответствующий профиль высвобождения.

Лекарственную форму, предусмотренную настоящим изобретением, можно изготавливать способом влажной грануляции. Типичный способ изготовления лекарственной формы, предусмотренной данным изобретением, путем влажной грануляции может предполагать следующие действия:

- (a) смешивание соответствующих объемов лакозамида и, в некоторых случаях, одного или нескольких наполнителей, связующих веществ и веществ, замедляющих матрицу, предпочтительно с использованием растворителя на водной основе;
- (b) грануляция смеси, полученной на этапе (a), предпочтительно способом влажной грануляции;
- (c) в некоторых случаях нанесение функциональной оболочки на гранулы;
- (d) в некоторых случаях добавление остальных вспомогательных веществ и смешивание их с гранулами, полученными на этапе (b) или (c);
- (e) прессование смеси, полученной на этапе (d), для производства таблеток; и
- (f) в некоторых случаях нанесение функциональной оболочки на таблетки.

В примерах 14-32 указаны лекарственные формы, изготовленные этим способом (без функциональной оболочки). В примерах 51 и 52 указаны таблетки, изготовленные этим способом, с нанесением функциональной оболочки. В одном аспекте указанного способа этапы (a) и (b) предусматривают смешивание и грануляцию лакозамида с одним или несколькими связующими веществами и/или наполнителями, этап (d) предусматривает смешивание гранул, полученных на этапе (b), минимум с одним замедляющим веществом и, в некоторых случаях, с другими вспомогательными веществами, при этом этапы (c) и (f) пропускаются.

Лекарственную форму, предусмотренную настоящим изобретением, можно изготавливать способом сухой грануляции. Типичный способ изготовления лекарственной формы, предусмотренной данным изобретением, путем сухой грануляции может предполагать следующие действия:

- (a) смешивание соответствующих объемов лакозамида и, в некоторых случаях, наполнителя, связующего вещества и/или дополнительного вспомогательного вещества;
- (b) уплотнение смеси, полученной на этапе (a);
- (c) разбивание уплотненной смеси, полученной на этапе (b), на гранулы;
- (d) добавление к гранулам, полученным на этапе (c), соответствующего объема как минимум одного замедляющего вещества для получения смеси и
- (e) прессование смеси, полученной на этапе (d), в таблетки.

В примерах 34-37 указаны лекарственные формы, изготовленные этим способом.

Еще один типичный способ изготовления лекарственной формы, предусмотренной данным изобретением, путем сухой грануляции может предполагать следующие действия:

- (a) смешивание соответствующих объемов лакозамида, минимум одного вещества для замедления матрицы и, в отдельных случаях, наполнителя, связующего вещества и/или дополнительного вспомогательного вещества;
- (b) уплотнение смеси, полученной на этапе (a) (в том числе с помощью валика);
- (c) разбивание уплотненной смеси, полученной на этапе (b), на гранулы, и
- (d) прессование гранул, полученных на этапе (c), в таблетки.

В примерах 33-35 указаны лекарственные формы, изготовленные этим способом. Если таблетки представлены в виде минитаблеток, способ заполнения капсул мини-таблетками может предусматривать дополнительный этап (e):

Лекарственную форму, предусмотренную настоящим изобретением, можно изготавливать способом прямого прессования. Типичный способ изготовления лекарственной формы, предусмотренной данным изобретением, путем прямого прессования может предполагать следующие действия:

(а) смешивание соответствующих объемов лакозамида, вещества для замедления матрицы и, в отдельных случаях, наполнителя, связующего вещества и/или дополнительного вспомогательного вещества;

(b) прессование смеси, полученной на этапе (а), в таблетки.

В примере 48 указаны лекарственные формы, изготовленные этим способом.

Лекарственную форму, предусмотренную настоящим изобретением, можно изготавливать способом погружения в расплав и/или экструзии расплава. Типичный способ изготовления лекарственной формы, предусмотренной данным изобретением, путем погружения в расплав и/или экструзии расплава может предполагать следующие действия:

(а) смешивание соответствующих объемов лакозамида, вещества для замедления матрицы и, в отдельных случаях, дополнительного вспомогательного вещества;

(b) нагревание смеси, полученной на этапе (а), для получения дисперсии лакозамида и замедления матрицы путем расплавления вещества, замедляющего матрицу;

(с) наполнение капсул дисперсией, полученной на этапе (b); и

(d) охлаждение капсул, полученных на этапе (с), до комнатной температуры и их закупоривание.

Специалистам знакомы вещества для замедления матрицы, которые можно использовать для данного способа экструзии расплава/погружения в расплав. В примере 49 указана лекарственная форма, изготовленная этим способом.

Кроме этого, предусмотренные настоящим изобретением лекарственные формы, которые представлены гранулами в пленочной оболочке, можно изготовить способом грануляции, предпочтительно влажной грануляции. Типичный способ изготовления предусмотренных настоящим изобретением гранул путем грануляции может предполагать следующие действия:

(а) смешивание соответствующих объемов лакозамида, вещества для замедления матрицы и, в отдельных случаях, наполнителя, связующего вещества и дополнительного вспомогательного вещества, предпочтительно с использованием водного раствора;

(b) грануляция смеси, полученной на этапе (а), предпочтительно путем влажной грануляции; и

(с) нанесение функциональной оболочки на гранулы, частицы или микросферы, полученные на этапе (b).

В примерах 7-13 указаны лекарственные формы, изготовленные этим способом.

Изготовление лекарственной формы, предусмотренной данным изобретением, предпочтительно осуществляется путем влажной грануляции.

Также изготовление лекарственной формы, предусмотренной данным изобретением, предпочтительно осуществляется путем сухой грануляции.

Также изготовление лекарственной формы, предусмотренной данным изобретением, предпочтительно осуществляется путем погружения в расплав и/или экструзии расплава.

Лекарственные формы, предусмотренные данным изобретением, могут быть представлены в виде разовой единицы дозирования, в частности, в виде таблетки.

Лекарственную форму лакозамида с контролируемым высвобождением также можно приготовить в виде многократных единиц дозирования, например, порошков/частиц, микросфер, минитаблеток или гранул, которые могут быть упакованы в пакетики, капсулы или перевариваемую оболочку для хранения и/или приема перорально.

Соответственно, в одном аспекте данного изобретения приведена лекарственная форма лакозамида с модифицированным высвобождением, которая предусматривает многократные единицы дозирования. Один аспект данного изобретения связан с лекарственными формами многократных единиц дозирования, которые содержат лакозамид, причем количество таких лекарственных форм многократных единиц дозирования создает средний профиль всасывания лакозамида *in vivo* и/или растворения *in vitro* в соответствии с приведенным здесь описанием. Один аспект данного изобретения связан с лекарственными формами многократных единиц дозирования, которые содержат лакозамид, для изготовления лекарственной формы лакозамида с модифицированным высвобождением в соответствии с приведенным здесь описанием.

Лекарственные формы с многократными единицами дозирования, предназначенные для приема лакозамида перорально, не были известны ранее, но, тем не менее, они предлагают ряд преимуществ для пациента:

гибкость введения лакозамида, так как индивидуальные дозы для приема можно готовить путем взвешивания или подсчета порошков/частиц, микросфер, минитаблеток или гранул. Это имеет особое значение в случае, если пациент нуждается в четко определенной индивидуальной дозировке, которая, с одной стороны, гарантировала бы эффективность, а с другой - свела бы к минимуму или устранила нежелательные побочные эффекты;

легкость введения лакозамида, так как порошки/частицы, микросферы, мини-таблетки или гранулы

можно принимать в лекарственных формах с разной дозировкой. Невзирая на то, что обычно они принимаются в капсулах, их также можно растворять в жидкости, например, в соке или в воде, что особенно удобно, если пациенты испытывают затруднения или отвращение при проглатывании таблеток;

порошки/частицы, микросферы, мини-таблетки или гранулы с лактозамидом можно принимать перорально через трубку. Таким образом, польза подобных лекарственных форм лактозамида для перорального приема доступна и пациентам, которые совершенно не в состоянии глотать и, соответственно, не могут принимать противосудорожные препараты перорально.

Соответственно, один аспект настоящего документа посвящен твердой лекарственной форме лактозамида для приема перорально, диаметр которой не превышает около 3 мм, а предпочтительно составляет около 0,1-2,5 мм. В одном предпочтительном аспекте указанная лекарственная форма представлена частицами, микросферами, мини-таблетками или гранулами с контролируемым высвобождением лактозамида в соответствии с описанием, приведенным в данной заявке на патент.

Высвобождение лактозамида из лекарственной формы с контролируемым высвобождением может зависеть от уровня pH или же осуществляться независимо от него. Например, лекарственная форма может быть разработана таким образом, что высвобождение лактозамида запускается в случае наличия кислой или основной среды, соответственно, высвобождение лактозамида происходит в определенной части желудочно-кишечного тракта. Этого можно достичь с помощью использования надлежащих вспомогательных веществ, которые разрушаются или расщепляются независимо от уровня pH. Тем не менее, в предпочтительном аспекте данного документа высвобождение лактозамида из лекарственной формы с контролируемым высвобождением не зависит от pH, т.е. высвобождение и всасывание лактозамида происходит по всей длине желудочно-кишечного тракта.

Медицинское применение и способы лечения.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения заболевания центральной нервной системы и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения заболевания из категории неврологических, психиатрических и/или воспалительных заболеваний и при условии применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения таких неврологических заболеваний, как эпилепсия, болевой синдром, заболевание мотонейронов, дискинезия или тремор и при условии применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения таких психиатрических заболеваний, как психоз, биполярное расстройство, беспокойство, депрессия, синдромы навязчивого состояния и/или шизофрении и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения воспалительных заболеваний, например, артрита или артритного состояния, связанного с воспалением, например, воспалительного остеоартрита, и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения таких заболеваний, как эпилепсия, болевые синдромы, заболевания мотонейронов, дискинезия, треморы, психоз, особенно шизофрения и биполярное расстройство, артрит или артритное состояние, например, остеоартрит, фибромиалгия, все состояния или заболевания, упомянутые здесь, и их сочетания, а также в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения таких заболеваний, как эпилепсия, болевые синдромы, заболевания мотонейронов, дискинезия, треморы, за исключением паркинсоновского тремора, артрит или артритное состояние, например, остеоартрит, фибромиалгия, все нарушения или заболевания, упомянутые здесь, их сочетания и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения таких заболеваний, как эпилепсия, эпилептические припадки и состояния, как описано здесь.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения таких заболеваний, как болевые синдромы и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения таких заболеваний, как болезни мотонейронов и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для про-

филактики, частичного снятия симптомов и/или лечения таких заболеваний, как дискинезия и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения таких заболеваний, как синдромы тремора, кроме паркинсонических треморов и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения психоза, и особенно шизофрении, биполярных расстройств, в том числе депрессивной фазы биполярного расстройства, и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения избранных артритов или артритических нарушений, например, фибромиалгии и остеоартрита, и в случае применения соответствующих способов.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения избранных эпилептических заболеваний. Эпилептические заболевания включают наследственные, идиопатические и приобретенные формы эпилепсии, в том числе эпилептический статус. Эпилептические состояния, которые следует лечить с помощью лекарственной формы, предусмотренной данным документом, включают синдромы фокальной эпилепсии, такие как парциальные судорожные припадки как со вторичной генерализацией, так и без нее, сложные парциальные судорожные припадки со вторичной генерализацией и без нее, генерализованные эпилептические синдромы, в том числе синдромы, связанные с клоническими и/или тоническими припадками (в том числе первичные генерализованные тонико-клонические судороги, ППТС) либо миоклонические припадки или абсансы; эта же лекарственная форма используется в случае применения соответствующих способов.

Болевые синдромы, которые предпочтительно лечить с помощью данной лекарственной формы, включают болезненную диабетическую нейропатию, связанную в основном с сахарным диабетом типа I или II, преимущественно типа II. Еще одним предпочитаемым болевым синдромом является боль, возникающая по причине артрита или артритического заболевания, в частности, остеоартрита.

Терапия и профилактика эпилепсии.

К эпилепсии относятся, помимо прочего, первичные генерализованные судорожные припадки, сложные парциальные судорожные припадки со вторичной генерализацией и без нее, эпилептический статус и заболевание, связанное с эпилептическим статусом, например, острые повторяющиеся припадки, кластерные судорожные припадки и т.п. К эпилептическому заболеванию в рамках данного документа относятся идиопатические (т.е. наследственные) и приобретенные формы. Кроме этого, эпилепсия, в частности, до/во время острых припадков, может требовать нейропротективной терапии для уменьшения повреждения мозга, кратковременной амнезии, ухудшения когнитивных способностей и/или дополнительных припадков (антиэпилептогенез).

Эпилептогенез - это процесс, во время которого нормальные ткани мозга превращаются в ткани, которые могут вызывать спонтанные судороги (Loscher and Brandt, Pharmacol Review, 62.4, 668-700, 2010). Событиями, которые могут спровоцировать эпилептогенные трансформации, являются кровоизлияния в мозг, в том числе черепно-мозговые травмы, инсульты, инфекции, опухоли, нейродегенеративные заболевания и пролонгированные острые симптоматические припадки, в частности, сложные фебрильные судороги. Тем не менее, лекарств, которые бы смогли облегчить подобные эпилептические процессы и, соответственно, предупредить или сократить возможность вторичной эпилепсии и/или количество последующих припадков, до сих пор нет. Таким образом, существует необходимость в лекарствах, которые можно было бы использовать после кровоизлияний в мозг с целью предупредить или минимизировать эпилептогенные процессы в тканях мозга и, таким образом, избежать вторичной (симптоматической) эпилепсии и/или связанных с ней припадков.

Ранее было установлено, что лакозамид проявляет нейропротективное действие в различных экспериментальных моделях, например, в моделях животных с ишемией головного мозга (US 6133261) и эпилептическим состоянием (US 2006/0009384) или в анализе на нейротоксичность *in vitro* (WO 2008/000513).

Настоящее изобретение также касается антиэпилептогенных свойств лакозамида. Соответственно, одним из примеров внедрения настоящего изобретения является лакозамид для использования в профилактической терапии у пациентов, которые перенесли кровоизлияния в мозг. Другим примером внедрения настоящего изобретения является лакозамид для профилактики или частичного снятия симптомов эпилептогенеза у пациентов, которые перенесли кровоизлияния в мозг. Еще одним примером внедрения настоящего изобретения является лакозамид для профилактики эпилепсии и/или эпилептических припадков у пациентов, которые перенесли кровоизлияния в мозг. Примерами таких кровоизлияний в мозг, которые предполагают использование лакозамида, являются черепно-мозговые травмы, инсульты, инфекции, опухоли, нейродегенеративные заболевания и пролонгированные острые симптоматические припадки, в частности, сложные фебрильные судороги. В одном варианте кровоизлиянием в мозг, после которого применяется лакозамид, является черепно-мозговая травма. В одном варианте кровоизлиянием

в мозг, после которого применяется лакозамид, является опухоль головного мозга. В одном варианте кровоизлиянием в мозг, после которого применяется лакозамид, является нейродегенеративное заболевание. В случае подобных кровоизлияний в мозг, которые могут спровоцировать эпилептогенные процессы, лакозамид предпочтительно назначается в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, описание которой приведено в данном документе.

Соответственно, один вариант внедрения настоящего изобретения связан с лакозамидом, назначаемым для профилактики эпилепсии после кровоизлияния в мозг, при этом лакозамид назначается в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь, речь о которой пойдет ниже, предпочтительно по 400, 600, 700 или 800 мг один раз в сутки. Один вариант внедрения настоящего изобретения связан с лакозамидом, назначаемым для профилактики или частичного снятия симптомов эпилептогенеза, связанного с кровоизлиянием в мозг, при этом лакозамид назначается в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь, речь о которой пойдет ниже, предпочтительно по 400, 600, 700 или 800 мг один раз в сутки. Один вариант внедрения настоящего изобретения связан с лакозамидом, назначаемым для профилактики или частичного снятия симптомов эпилептогенеза, связанного с кровоизлиянием в мозг, при этом лакозамид назначается в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь, речь о которой пойдет ниже, предпочтительно по 400, 600, 700 или 800 мг один раз в сутки, при этом причина кровоизлияния в мозг выбирается из черепно-мозговой травмы, инсульта, инфекций, опухолей, нейродегенеративных заболеваний и пролонгированных острых симптоматических припадков, в частности, сложных фебрильных судорог. Один вариант внедрения настоящего изобретения связан с лакозамидом, назначаемым для профилактики или частичного снятия симптомов эпилептогенеза, связанного с черепно-мозговой травмой, при этом лакозамид назначается в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь, речь о которой пойдет ниже, предпочтительно по 400, 600, 700 или 800 мг один раз в сутки; оптимальной является суточная доза 600 мг. Один вариант внедрения настоящего изобретения связан с лакозамидом, назначаемым для профилактики или частичного снятия симптомов эпилептогенеза, связанного с опухолью головного мозга, при этом лакозамид назначается в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь, речь о которой пойдет ниже, предпочтительно по 400, 600, 700 или 800 мг один раз в сутки; оптимальной является доза 600 мг.

К эпилептическому статусу относятся парциальные и/или генерализованные припадки. Генерализованные припадки могут быть конвульсивными, например, тонико-клоническими, тоническими, клоническими или миоклоническими, или же бессудорожными, например, абсансами или атоническими припадками. Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении эпилептического состояния, а также о нейропротективной терапии с помощью лакозамида приведены в EP 1541138, включенной в данный документ путем ссылки.

Кроме этого, к эпилепсии относится рефрактерный эпилептический статус. Термин "рефрактерное эпилептическое заболевание" в контексте данного документа применяется для обозначения эпилептического заболевания, такого как эпилептический статус, эпилептический припадок, повторный припадок или кластерные судорожные припадки, которые как минимум частично или же существенно резистентны к терапии одним или несколькими противоэпилептическими препаратами. Термин "рефрактерные эпилептические заболевания" или "рефрактерная эпилепсия", применяется, например, в отношении "рефрактерного эпилептического статуса" для обозначения эпилептического состояния, в частности, эпилептического статуса, определение которого приведено в данном документе, которое как минимум частично или же существенно резистентно к терапии одним или несколькими противоэпилептическими препаратами. К таким препаратам в любом случае относятся бензодиазепины, барбитураты и противосудорожные средства, помимо соединения формулы (I), приведенной в данном документе. Например, помимо прочего, резистентность может развиваться к лечению одним или несколькими препаратами, выбранными из диазепама, лоразепама, мидазолама, фенobarбитала, карбамазепина, фенитоина, фосфенитоина, окскарбазепина, ламотриджина, габапентина, прегабалина, вальпроевой кислоты, пентобарбитала, тиопентала, пропофола и их фармацевтически приемлемых солей.

Кроме этого, рефрактерная эпилепсия в контексте данного документа может изначально отвечать на терапию такими препаратами, но впоследствии становится минимум частично рефрактерной, если длительность припадка составляет приблизительно минимум 10 мин, минимум 15 мин, минимум 20 мин, минимум 30 мин, минимум 45 мин или минимум 60 мин.

Также рефрактерное эпилептическое состояние, в том числе рефрактерный эпилептический статус, может присутствовать априори или, как в случае с рефрактерным эпилептическим статусом, быть связанным с длительностью эпилептического статуса, упомянутой выше.

Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или терапии рефрактерного эпилептического статуса и нейропротективной терапии посредством лакозамида, описанных здесь, приведены в EP 2035029 и WO 2007/144196, которые включены в данный документ путем ссылки.

Если лакозамид используется для лечения рефрактерных или других серьезных эпилептических заболеваний, например, для лечения (в том числе дополнительного) пациентов, страдающих первичными генерализованными тонико-клоническими припадками (ПТП, большой эпилептический припадок), или

для лечения (симптоматических) генерализованных припадков вследствие кровоизлияний в мозг, может возникнуть необходимость в увеличении суточной дозы лакозамида по сравнению с максимальной суточной дозой, которая обычно назначается в лекарственной форме с немедленным высвобождением (т.е. до 400 мг/сутки). Соответственно, авторами данного изобретения было установлено, что описываемая здесь лекарственная форма лакозамида с модифицированным высвобождением особенно подходит для лечения таких тяжелых или рефрактерных форм эпилепсии благодаря улучшенному соотношению эффективности/побочных эффектов по сравнению с одобренной на сегодняшний день лекарственной формой с НВ (см. фиг. 4А-4С). Следовательно, один вариант внедрения данного изобретения связан с лекарственной формой с модифицированным высвобождением для приема внутрь, описание которой приведено в данном документе и которая используется в терапии (в том числе дополнительной) рефрактерных или других тяжелых форм эпилепсии, в том числе, помимо прочего, ПГТП или симптоматических генерализованных припадков. В одном варианте внедрения при лечении рефрактерной или другой тяжелой формы эпилепсии, например, ПГТП, лекарственная форма лакозамида с модифицированным высвобождением назначается один раз в сутки, причем общая суточная доза составляет минимум 100 мг, минимум 200 мг, минимум 300 мг или минимум 400 мг, например, около 400-1000 мг, предпочтительно 400-800 мг или еще предпочтительнее около 600 мг в сутки.

В одном аспекте лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может назначаться как монотерапия или монопрофилактика эпилепсии или судорог или же в качестве дополнительной терапии или в сочетании с минимум одним дополнительным соединением для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения эпилептических припадков, и данное упомянутое соединение не является лакозамидом, причем такой состав обладает синергическим эффектом для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения эпилептических припадков по сравнению с эффектом соединений (а) или (b), принимаемых отдельно. Подробные сведения об упомянутом соединении приведены в EP 1925314 и EP 2037965, включенных в данный документ путем ссылки. Данное соединение может использоваться в разработке медикамента для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения эпилептических припадков. Эпилептические припадки можно выбирать из парциальных припадков со вторичной генерализацией или без нее, первичных генерализованных припадков и эпилептического статуса.

Если лакозамид используется как монотерапия для лечения эпилепсии, например, монотерапия парциальных припадков (со вторичной генерализацией или без нее) или монотерапия генерализованных тонико-клонических припадков, может возникнуть необходимость в увеличении суточной дозы лакозамида по сравнению с суточной дозой, назначаемой в качестве дополнительной терапии. Соответственно, авторами данного изобретения было установлено, что данная лекарственная форма лакозамида с модифицированным высвобождением особенно подходит для монотерапии эпилепсии благодаря улучшенному соотношению эффективности/побочных эффектов по сравнению с одобренной на сегодняшний день лекарственной формой с НВ (см. фиг. 4А-4С). Следовательно, один вариант внедрения данного изобретения связан с лекарственной формой с модифицированным высвобождением для приема внутрь, описание которой приведено в данном документе и которая используется в монотерапии эпилепсии, предпочтительно в монотерапии парциальных или генерализованных тонико-клонических припадков. В одном варианте внедрения предусмотрено, что лекарственная форма лакозамида с модифицированным высвобождением принимается в качестве монотерапии один раз в сутки, при этом общая суточная доза составляет 100-800, 200-800 или 400-800 мг, предпочтительно 200, 300, 400, 500 или 600 мг в сутки.

К эпилептическим заболеваниям, для лечения которых можно использовать приведенную лекарственную форму с модифицированным высвобождением, также относятся абсансы. В случае абсанса в головном мозгу отмечается аномальная активность без проявления двигательных спазмов. Пациенты, как правило, не меняют обычной для них позы тела, но возникает впечатление, что они смотрят в никуда, при этом они могут бесцельно передвигаться с места на место. Следовательно, один вариант внедрения данного изобретения связан с лекарственной формой с модифицированным высвобождением для приема внутрь, описание которой приведено в данном документе и которая используется в лечении абсансов.

Терапия болевых синдромов.

К болевым синдромам относятся, помимо прочего, аллодиния, фантомные боли, острые и хронические боли, невропатические боли, в том числе центральные и периферические невропатические боли, болезненная диабетическая нейропатия, болевые ощущения, связанные и/или наступающие вследствие кортикальной распространяющейся депрессии (КРД), боли, связанные с мононевропатией, опухолевые боли, боли, вызываемые химиотерапией, нуклеозидами и аналогами нуклеозидов, невоспалительные мышечно-скелетные боли, боли, связанные с артритом или артритическим заболеванием.

Аллодиния включает, но не ограничивается аллодинией в виде обширных и уникальных болевых симптомов независимо от основной болезни, а также в виде фантомных болей. Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении аллодинии с помощью лакозамида приведены в EP 1243263, включенной в данный документ путем ссылки.

К острым и хроническим болям относятся, помимо прочего, неневропатическая воспалительная боль, в том числе хроническая воспалительная боль, ревматоидно-артритная боль и вторичная воспали-

тельная остеоартритная боль. Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении острых и хронических болей с помощью лакозамида приведены в EP 1243262, включенной в данный документ путем ссылки.

К невропатическим болям относятся, помимо прочего, боли, связанные с опухолевыми очагами в нервной системе. К невропатическим болям относятся периферические и центральные невропатические боли.

К центральным невропатическим болям относятся, помимо прочего, боль вследствие повреждений спинного мозга и/или ЦНС. Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении центральных невропатических болей с помощью лакозамида приведены в WO 2005/053667 A1, который включен в данный документ путем ссылки.

К периферическим невропатическим болям относятся, помимо прочего, боли вследствие травм, инфекций или дисфункции периферических сенсорных нервов.

К болезненной диабетической нейропатии относится, помимо прочего, заболевание, связанное с болезненной диабетической нейропатией. Болезненная диабетическая нейропатия может быть связана с сахарным диабетом типа I или II. Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении болезненной диабетической нейропатии с помощью лакозамида приведены в WO 2005/092313 A1, который включен в данный документ путем ссылки.

Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении болезненных состояний, связанных или вызванных КРД, особенно хронической головной болью, с помощью лакозамида приведены в WO 2005/099740 A1, который включен в данный документ путем ссылки.

Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении невропатических болей тройничного нерва с помощью лакозамида приведены в WO 2005/120539 A2, который включен в данный документ путем ссылки.

Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении опухолевых болей, боли, вызываемой химиотерапией, нуклеозидами и аналогами нуклеозидов, с помощью лакозамида, а также соответствующие способы приведены в WO 2006/021412 A2, который включен в данный документ путем ссылки.

Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении невоспалительных костно-мышечных болей, особенно конкретных проявлений невоспалительных костно-мышечных болей, таких как мышечная гипералгезия и/или аллодиния, возникающая при фибромиалгии, миофасциальном болевом синдроме и/или спинных болях, с помощью лакозамида, а также соответствующие способы приведены в EP 1754476, который включен в данный документ путем ссылки.

Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении болезней мотонейронов, таких как боковой амиотрофический склероз, с помощью лакозамида приведены в WO 2005/120476 A2, который включен в данный документ путем ссылки.

Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении дискинезий с помощью лакозамида приведены в WO 2005/110390, который включен в данный документ путем ссылки.

К тремору относятся, помимо прочего, эссенциальный тремор, физиологический тремор, усиленный физиологический тремор, синдром неопределенного тремора, первичный ортостатический тремор, дистонический тремор, специфический по отношению к задаче и позе тремор, треморные синдромы при паркинсонизме, мозжечковые треморные синдромы, тремор Холмса, треморы неба, невропатический треморный синдром, индуцированный лекарствами, токсические треморные синдромы, психогенный тремор, миоритмия, тремор покоя, тремор активности, тремор позы, кинетический тремор, специфический по отношению к положению тела или задаче, и/или изометрический тремор. Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении тремора с помощью лакозамида приведены в WO 2006/000397, который включен в данный документ путем ссылки.

Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или лечении шизофрении в виде дополнительной терапии лакозамидом, а также соответствующие способы приведены в WO 2006/079547, который включен в данный документ путем ссылки.

Лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, может использоваться для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения заболеваний, связанных с чрезмерной возбудимостью.

Подробные сведения о профилактике, частичном снятии симптомов и/или терапии заболеваний, связанных с повышенной возбудимостью, с помощью лакозамида, а также соответствующие способы приведены в EP 1920780, который включен в данный документ путем ссылки.

В частности, повышенная возбудимость может быть связана с натриевой каналопатией, т.е. заболеванием, предполагающим дисфункцию потенциал-зависимых натриевых каналов. Натриевая каналопатия может быть скелетно-мышечной из группы (а) наследственной миотонии и периодических параличей (в т.ч. врожденной парамииотонии, калиево-усугубленной миотонии, миотонии с флюктуирующим течением (miotonia fluctuans), миотонии со стационарным течением (miotonia permanens), миотонии, чувствительной к ацетазоламиду, гиперкалиемического периодического паралича и некалиемического паралича), (b) двигательных расстройств (в т.ч. пароксизмальной дистонии, синдрома Марфана и синдрома

Исаака), (с) эпилептических заболеваний (в т.ч. генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками плюс (ГЭФП+), тяжелой миоклонической эпилепсии младенческого возраста (ТМЭМВ, синдром Драве), доброкачественных семейных неонатальных младенческих судорог (ДСНМС), хронической эпилепсии детского возраста с генерализованными тонико-клоническими судорогами (ХЭДВГТКС) и инфантильных спазмов (синдром Веста)) и (d) некоторых болевых расстройств (например, эритермалгия (эритромелалгия) или наследственных ректальных болей).

Натриевые каналопатии - это редкие заболевания, тяжело поддающиеся лечению; нередко такое лечение является длительным. Постоянный прием лекарственной формы лакозамида с модифицированным высвобождением для перорального приема является оптимальным вариантом для пациентов, которые страдают каналопатиями, благодаря улучшенному соотношению эффективности/побочных эффектов по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением для приема перорально.

Соответственно, одним вариантом внедрения данного изобретения является лекарственная форма лакозамида с модифицированным высвобождением для лечения или частичного снятия симптомов каналопатии, особенно миотонии или эпилептического заболевания (включая генерализованную эпилепсию с фебрильными припадками плюс (ГЭФП+), тяжелую миоклоническую эпилепсию младенческого возраста (ТМЭМВ, синдром Драве), доброкачественные семейные неонатальные младенческие судороги (ДСНМС), хроническую детскую эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими припадками (ХДЭГТКП) и инфантильные спазмы (синдром Веста)). В одном внедрении при лечении подобных каналопатий лекарственная форма лакозамида с модифицированным высвобождением принимается один раз в сутки, причем общая суточная доза составляет около 400-800 мг, предпочтительно около 600 мг в сутки.

Соответственно, один аспект данного документа касается твердой фармацевтической лекарственной формы, предназначенной для приема лакозамида перорально предпочтительно один раз в сутки, при этом указанная твердая лекарственная форма:

(1) состоит из:

(a) приблизительно 50-1000 мг, предпочтительно 100-900, 100-800 или 200-800 мг лакозамида в качестве активного ингредиента (предпочтительно составляющего 35-50 или 35-45 мас.% от общего веса лекарственной формы) и

(b) минимум одного вспомогательного вещества, контролирующего высвобождение лакозамида и присутствующего:

(b1) в матрице упомянутой твердой лекарственной формы в объеме 1-50 мас.%, предпочтительно приблизительно 5-50 мас.%, еще предпочтительнее в объеме 5-30% или даже 10-30 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, и/или

(b2) в оболочке упомянутой твердой лекарственной формы в объеме 5-35 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы, и

(c) предпочтительно одного или нескольких дополнительных терапевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

(2) обеспечивает:

(2.1) профиль растворения *in vitro*, как представлено ниже, и/или

(2.2) после введения животным, и особенно людям, один раз в сутки профиль фармакокинетики, состоящий из одного или нескольких перечисленных ниже параметров:

(a) $C_{\max,ss,norm}$ 0,016-0,023 или 0,018-0,023, предпочтение отдается варианту 0,016-0,0215 или еще предпочтительнее 0,018-0,0215 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида, назначаемого дозированно пациентам со средним объемом распределения 50 л, и/или

(b) временная точка $T_{\max,ss}$ для достижения максимальной равновесной концентрации лакозамида в плазме после приема препарата на протяжении от 4 до 10 ч, предпочтительнее приблизительно от 5 до 9 ч, еще предпочтительнее приблизительно от 6,5 до 9 ч или приблизительно 6,8-8,6 ч, и/или

(c) нормализованная по дозе равновесная AUC ($AUC_{ss,norm}$) 0,34-0,42 мкг/мл/мг, предпочтительнее около 0,400 мкг/мл/мг лакозамида на дозу у пациентов со средним объемом распределения 50 л, и/или

(d) колебание между максимальной и минимальной концентрациями (КММ) составляет менее 82%, предпочтительно менее 70, 55 или даже 45%, и/или

(e) нормализованные по дозе равновесные уровни минимальной концентрации в плазме $C_{\min,ss,norm}$ 0,0095-0,015, предпочтительнее 0,01-0,014 мкг лакозамида/мл плазмы/мг лакозамида на единицу дозирования у пациентов со средним объемом распределения 50 л, и/или

(f) значение параметра всасывания k_a приблизительно 0,1-0,5/ч, предпочтительно приблизительно 0,1-0,3/ч или даже 0,1-0,2/ч, для частичного снятия симптомов или лечения (дополнительного или в виде монотерапии) заболеваний, предпочтительно выбранных из группы парциальных припадков, первичных генерализованных тонико-клонических припадков, рефракторных припадков в определенном рефракторном эпилептическом статусе, тремора, шума в ушах, каналопатии (особенно миотонии или эпилептического состояния (включая генерализованную эпилепсию с фебрильными припадками плюс (ГЭФП+), тяжелую миоклоническую эпилепсию младенческого возраста (ТМЭМВ, синдром Драве), доброкачественные семейные неонатальные младенческие судороги (ДСНМС), хроническую детскую эпилепсию с

генерализованными тонико-клоническими припадками (ХДЭГТКП) и инфантильные спазмы (синдром Веста)) или же для профилактики или частичного устранения симптомов эпилептогенеза у пациентов, которые перенесли кровоизлияние в мозг, в частности, в результате черепно-мозговой травмы или опухоли головного мозга.

Комплексное лечение.

В одном аспекте лекарственную форму данного изобретения можно назначать в сочетании с минимум одним дополнительным эффективным препаратом по способу, который обеспечивает усовершенствованное лечение эпилепсии, при этом упомянутый второй препарат можно выбирать из группы рачетамов, аналогов гамма-аминомасляной кислоты, дибензасепинов, производных фенилтриамина, сульфамат-замещенных моносахаридов, производных гидантоина и барбитуратов. Рачетам можно выбирать из группы пирацетама, анирацетама, оксирацетама, прамирацетама, фенилпирацетама, этирацетама, леветирацетама, нефирацетама, ролзирацетама, небрацетама, фасорацетама, колурацетама, бривацетама и селетрацетама. Аналог гамма-аминомасляной кислоты можно выбирать из группы, включающей габапентин и прегалин. В качестве дибензасепина можно использовать карбамазепин. Производным фенилтриамина может быть ламотриджин. Сульфамат-замещенным моносахаридом может служить топирамат. Производные гидантоина можно выбирать из группы этотоина, фенитоина, мефенитоина и фосфенитоина. Барбитурат можно выбирать из группы, включающей фенобарбитал, метилфенобарбитал, метарбитал, пентобарбитал и барбексаклон. В предпочитаемом варианте второй препарат выбирается из группы, включающей леветирацетам, ламотриджин, карбамазепин, топирамат, габапентин, бриварацетам, селетрацетам, зонизамид, фелбамат, тиагабин, вигабатрин, диазепам, мидазолам, пентобарбитал и этосуксимид.

Вторым препаратом предпочтительно должен быть леветирацетам или бриварацетам. Наиболее предпочтительным будет использование леветирацетама или бриварацетама как второго препарата в комплексном лечении с применением лекарственной дозы лакозамида с модифицированным высвобождением либо в фиксированном сочетании, либо как часть "комплекта", либо поставляемым в отдельной упаковке.

Если лакозамид и леветирацетам или бриварацетам включены в одну лекарственную форму, предпочтительно оба соединения включены в одну лекарственную форму с модифицированным высвобождением, т.е. оба соединения содержатся в общей матрице с модифицированным высвобождением и/или матрица покрыта функциональной оболочкой, или же оба соединения включены в разные слои одной лекарственной формы, причем оба соединения высвобождаются в соответствии с надлежащим профилем модифицированного высвобождения.

Если лакозамид и леветирацетам или бриварацетам предоставляются как "комплект", лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая лакозамид и физически отделенный леветирацетам или бриварацетам, предпочтительно также в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, также предоставляются в составе "комплекта". Такой комплект может содержать определенное количество лекарственных форм лакозамида с модифицированным высвобождением (например, таблеток), которые обеспечивают получение пациентом достаточного количества единиц дозирования лакозамида в течение определенного периода времени, а также соответствующее количество единиц дозирования леветирацетама или бриварацетама (например, таблеток). Для удобства пациента единицы дозирования лакозамида и леветирацетама или бриварацетама могут иметь разный вид, что облегчит составление нужной назначаемой дозы; например, разными могут быть размер, форма и/или цвет соответствующих единиц дозирования и/или блистеров.

В предпочитаемом аспекте лекарственная форма, предусмотренная настоящим изобретением, предназначена для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения заболевания центральной нервной системы. Еще один предпочитаемый аспект изобретенной лекарственной формы лакозамида предназначен для профилактики, лечения или частичного снятия симптомов заболевания центральной нервной системы, выбираемого из болей, эпилепсии, нарушений, связанных с эпилептическими припадками, эссенциального тремора, биполярного расстройства, шизофрении, синдрома навязчивых состояний, дискинезии и расстройств, связанных с чрезмерной возбудимостью. Еще один предпочитаемый аспект изобретенной лекарственной формы лакозамида предназначен для лечения, профилактики или частичного снятия симптомов заболевания центральной нервной системы, выбираемого из эпилепсии, нарушений, связанных с эпилептическими припадками, эссенциального тремора и биполярного расстройства. Еще один предпочитаемый аспект изобретенной лекарственной формы предназначен для профилактики эпилептических припадков и/или лечения эпилепсии.

Еще один аспект настоящего изобретения предполагает использование лекарственной формы, описание которой приведено здесь, для приготовления медикамента для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения заболевания в соответствии с приведенным здесь описанием.

Еще один аспект настоящего изобретения касается способа лечения пациентов, страдающих заболеванием, описанным здесь, причем указанный способ предполагает назначение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества лекарственной формы в соответствии с данным изобретением. Этот способ может быть выполнен в виде назначения лекарственной формы один раз в сутки.

Все публикации, указанные далее, включены в документ в полном объеме путем ссылки. В случае возникновения каких-либо противоречий между настоящим документом и упомянутыми публикациями преимущественную силу имеет этот документ.

Ссылки.

1. Pharmacokinetics, Milo Gibaldi and Donald Perrier (Eds.), Marcel Dekker, New York, 1975.
2. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21th edition 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
3. Note for Guidance on the Investigation Prüfung of Bioavailability and Bioequivalence. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001. Отчет № CPMP/EWP/QWP/ 1401/98.

Ниже приведены иллюстрации к изобретению в виде рисунков и примеров. Эти иллюстрации приведены исключительно в качестве примера и не ограничивают общей концепции изобретения.

В примерах данного изобретения описаны различные принципы замедления, с помощью которых можно достичь профиля высвобождения лактозида, предусмотренного изобретением. Например, приведенных здесь профилей высвобождения лактозида можно достичь с помощью матричных гранул в пленочной оболочке на основании этилцеллюлозы или ПВС/ПВП. Другие примеры описывают профили высвобождения лактозида в соответствии с приведенным описанием для таблеток с пленочным покрытием на основании нейтрального сополимера этилацетата /метилметакрилата или поливинилацетата. Дальнейшие примеры касаются профилей высвобождения лактозида в соответствии с приведенным описанием для матриц, основанных на гидрофильном полимере (например, ГПЦ, ГПМЦ, МЭГ, ксантан или крахмал) или инертном полимере (например, этилцеллюлоза, ПВС/ПВП, аммоний-метакрилатный сополимер типа В). Еще один пример представляет профиль высвобождения лактозида в соответствии с приведенным описанием для липофильной матрицы на основе дибенгата глицерина. Еще один пример представляет профиль высвобождения лактозида в соответствии с приведенным описанием для липофильной матричной капсулы на основе глицерилпальмитостеарата. В таблице ниже приведено резюме примеров данного изобретения.

Примеры лактозида с MB.

№ примера	Форма выпуска	Преимущества	Концентрация лактозида	Принцип замедления	Пояснения
6	SUD Таблетка с пленочной оболочкой	50-200 мг	40,1%	Н/П	Таблетки с НВ Влажная грануляция Нефункциональная оболочка
7	РАСТВОР (MUD)	Н/П	79,7%	Матричные гранулы с пленочной оболочкой Матрица и функциональная пленочная оболочка на основе этилцеллюлозы (Surelease)	Влажная грануляция с этилцеллюлозой и последующее покрытие пленочной оболочкой аппарате для гранулирования и сушки таблеточных смесей в грануляторе с псевдооживленным слоем с этилцеллюлозой Функциональная пленочная оболочка на основе этилцеллюлозы
8	РАСТВОР (MUD)	Н/П	75,7%		
9	РАСТВОР (MUD)	Н/П	71,9%		
10	РАСТВОР (MUD)	Н/П	68,1%		
11	РАСТВОР (MUD)	Н/П	80,2%	Матричные гранулы с пленочной оболочкой Матрица и функциональная пленочная оболочка на основе ПВС/ПВП (Kollicoat SR)	Влажная грануляция с ПВС/ПВП и последующее покрытие пленочной оболочкой в аппарате для гранулирования и сушки таблеточных смесей в грануляторе с псевдооживленным слоем с ПВС/ПВП Функциональная пленочная оболочка на основе ПВС/ПВП
12	РАСТВОР (MUD)	Н/П	71,9%		
13	РАСТВОР (MUD)	Н/П	68,5%		

14	SUD Таблетка	200 мг	41,7%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ПЭГ (Polyox WSR 301) Концентрация: 8,3% Вязкость: 3500 мПа·с (1%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
15	SUD Таблетка	200 мг	41,7%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K4M и K100M) Концентрация: 8,3% Вязкость: 4000 мПа·с и 100000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
16	SUD Таблетка	200 мг	41,7%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K100M) Концентрация: 8,3% Вязкость: 100000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
17	SUD Таблетка	300 мг	41,7%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K100M) Концентрация: 8,3% Вязкость: 100000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
18	SUD Таблетка	200 мг	41,7%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ПЭГ (Polyox WSR 301) Концентрация: 8,3% Вязкость: 3500 мПа·с (1%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
19	SUD Таблетка	200 мг	40,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K15M CR) Концентрация: 10,0% Вязкость: 15000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
20	SUD Таблетка	200 мг	40,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K15M CR) Концентрация: 20,0% Вязкость: 15000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
21	SUD Таблетка	200 мг	40,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K15M CR) Концентрация: 15,0% Вязкость: 15000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
22	SUD Таблетка	200 мг	40,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K4M) Концентрация: 20,0% Вязкость: 4000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
23	SUD Таблетка	200 мг	40,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K100M CR) Концентрация: 20,0% Вязкость: 100000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция

24	SUD Таблетка	200 мг	40,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K100M DC) Концентрация: 20,0% Вязкость: 100000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция
25	SUD Таблетка	156,4 мг	92,0%	Матричная таблетка на основе инертного полимера: ЕС (Surelease) Концентрация: 7,2%	Влажная грануляция
26	SUD Таблетка	150,7 мг	87,6%	Матричная таблетка на основе инертного полимера: ЕС (Surelease) Концентрация: 11,4%	Влажная грануляция
27	SUD Таблетка	133,6 мг	78,1%	Матричная таблетка на основе инертного полимера: ЕС (Surelease) Концентрация: 20,9%	Влажная грануляция
28	SUD Таблетка	100,6 мг	58,0%	Матричная таблетка на основе инертного полимера: ЕС (Surelease) Концентрация: 7,8%	Влажная грануляция
29	SUD Таблетка	138 мг	81,1%	Матричная таблетка на основе инертного полимера: ПВС/ПВП (Kollicoat SR) Концентрация: 16,2%	Влажная грануляция
30	SUD Таблетка	98,8 мг	58,1%	Матричная таблетка на основе инертного полимера: ПВС/ПВП (Kollicoat SR) Концентрация: 11,6%	Влажная грануляция
31	SUD Таблетка	140,4 мг	81,6%	Матричная таблетка, основанная на инертном полимере: аммоний-метакрилатный сополимер типа В (Eudragit RS) Концентрация: 14,5%	Влажная грануляция
32	SUD Таблетка	100,3 мг	58,2%	Матричная таблетка, основанная на инертном полимере: аммоний-метакрилатный сополимер типа В (Eudragit RS) Концентрация: 10,3%	Влажная грануляция
33	SUD Таблетка	743,8 мг	87,5%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: Ксантан Концентрация: 2,5%	Сухая грануляция
34	SUD Таблетка	425 мг 722,6 мг 850 мг	85,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: Ксантан Концентрация: 5%	Сухая грануляция
35	SUD Таблетка	52 мг 400 мг 680,1 мг 800 мг	80,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: Ксантан Концентрация: 10%	Сухая грануляция

36	SUD Таблетка с пленочной оболочкой	300 мг	38,1-39,2 %	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K15M CR) Концентрация: 9,5-9,8 % Вязкость: 15000 мПа·с (2%-ый раствор)	Лекарственная форма на основе гранул с НВ Влажная грануляция Нефункциональная оболочка
37	SUD Таблетка	25 мг	39,9%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K100M) Концентрация: 20,0% Вязкость: 100000 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция
38	SUD Таблетка	600 мг	59,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K100M) Концентрация: 1,8% Вязкость: 100000 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция
39	SUD Таблетка	600 мг	59,0%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K100M) Концентрация: 2,9% Вязкость: 100000 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция
40	SUD Таблетка	300 мг	49,7%	Матричная таблетка на основе инертного полимера: ПВС/ПВП (Kollidon SR) Концентрация: 29,6%	Сухая грануляция
41	SUD Таблетка	300 мг	55,2%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПЦ (Klucel EF) Концентрация: 16,6% Вязкость: 200-600 мПа·с (10%-ый раствор)	Сухая грануляция
42	SUD Таблетка	25 мг	66,6%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Methocel K100M) Концентрация: 33,3% Вязкость: 100000 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция
43	SUD Таблетка	50 мг	50%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Benecel K1500LV-PH) Концентрация: 10,0% Вязкость: 1500 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция
44	SUD Таблетка	50 мг	50%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Benecel K750 LV-PH) Концентрация: 10,0% Вязкость: 750 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция
45	SUD Таблетка	300 мг	42,9%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Benecel K750 LV-PH) Концентрация: 12,9% Вязкость: 750 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция

46	SUD Таблетка	300 мг	42,9%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Bepesel K750 LV-PH) Концентрация: 8,6% Вязкость: 750 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция
47	SUD Таблетка	300 мг	58,4%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: (Прежелатинизированный) крахмал (Swelstar MX-1) Концентрация: 11,7% Вязкость: 70 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция
48	SUD Таблетка	50 мг	20,8%	Липофильная матричная таблетка на основе дибегената глицерина (Compritrol 888 АТО) Концентрация: 20,0% Точка плавления: 65-77°C	Сухая грануляция
49	SUD Капсула	50 мг	84,7	Липофильная матричная капсула на основе глицерилпальмитостеарата (Precirol АТО 5) Концентрация: 15,3% Точка плавления: 53-57°C	Погружение в расплав
50	РАСТВОР (MUD) Минитаблетки в капсулах	5 мг	33,3%	Матричная таблетка на основе гидрофильного полимера: ГПМЦ (Bepesel K750 LV-PH) Концентрация: 20,0% Вязкость: 750 мПа·с (2%-ый раствор)	Сухая грануляция
51	SUD Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	50 мг	41,0-41,8 %	Таблетка, покрытая функциональной пленочной оболочкой на основе нейтрального этилакрилатного/метилметакрилатного сополимера (Eudragit NE 40 D) Концентрация: 2-4%	Влажная грануляция Функциональная оболочка
52	SUD Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	50 мг	51,7-52,2 %	Таблетка, покрытая функциональной пленочной оболочкой на основе поливинилацетата (Kollicoat SR 30 D) Концентрация: 2-3%	Влажная грануляция Функциональная оболочка

Сокращения:

MUD - многократная дозированная лекарственная форма;

SUD - разовая дозированная лекарственная форма.

Пример 1.

Соотношение между побочными эффектами и концентрацией лакозамида в плазме.

Соотношение между случаями головокружения и значением C_{max}/T_{max} .

Профиль безопасности лакозамида (ЛКМ) был подтвержден в ходе тщательно проведенного QT-исследования. Нежелательное явление "головокружение" (НЯ) было зарегистрировано 45 раз в течение дней 2-6 в ходе приема многократных доз лекарственной формы с НВ (Вимпат®), содержащей 200 или 400 мг ЛКМ 2 раза/сутки. Время начала составляло $1,4 \pm 0,8$ ч после фактического приема ЛКМ. Это в точности соответствует типичному времени достижения максимальной концентрации ЛКМ в плазме t_{max} (например, 1 ч (медиана, диапазон 1-4 ч) в день 6 SP640).

Пример 2.

Исследование фармакокинетики лакозамида фазы I.

Основной целью данного одноцентрового открытого рандомизированного трехстороннего перекрестного пилотного исследования фазы I была оценка фармакокинетики (ФК или фК) однократной пероральной дозы 2 разных лекарственных форм лакозамида (ЛКМ) с МВ, приведенных в примерах 19 и 20, по сравнению с таблеткой с НВ (Вимпат®) у здоровых пациентов мужского пола ($n=12$). Исследование состояло из 3 периодов лечения по 5 суток каждый, в ходе которых выполнялись идентичные процедуры. Однократная пероральная доза исследуемого препарата принималась утром в первый день каждого периода лечения после ночного воздержания от приема пищи на протяжении минимум 10 ч. За каждым введением исследуемого препарата следовал период вымывания продолжительностью не менее 7 суток. ФК переменные в каждой временной точке забора крови включали площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до последней аналитически измеримой концентрации ($AUC_{0-tlast}$), максимальную концентрацию в плазме (C_{max}), время, соответствующее C_{max} (t_{max}), концентрацию в плазме, площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до бесконечности (AUC_{0inf}) и конечный период полувыведения ($t_{1/2}$).

Для описания ФК профиля лекарственных форм с МВ по сравнению с лекарственными формами с

НВ была проведена оценка $AUC_{0-t_{last}}$, C_{max} и t_{max} .

Вторичной целью данного исследования была оценка безопасности и переносимости лакозамида после однократного перорального приема 2 разных лекарственных форм таблеток с МВ и таблеток с НВ. Переменные безопасности включали оценку нежелательных явлений (НЯ) и прочих параметров.

Результаты.

Результаты подытожены на фиг. 1 и последующих табл. 1-3. По схеме лечения А назначалась лекарственная форма с МВ в примере 19 ("лекарственная форма А"). По схеме лечения В назначалась лекарственная форма с МВ в примере 20 ("лекарственная форма В"). По схеме лечения С назначалась лекарственная форма с НВ в примере 6.

Таблица 1

Параметры фармакокинетики, определенные в исследовании фазы I с назначением лекарственной формы А людям

Параметр	n	Лечение А	Лечение С	Точечная оценка для соотношения А/С	Доверительный интервал 90%	Дисперсионный анализ, текущее значение (%)
		Пределы среднего				
C _{max} (мкг/мл)	12	2,58	5,45	0,47	[0,43; 0,52]	13,0
AUC _(0-last) (мкг/мл*ч)	12	84,55	89,88	0,94	[0,85; 1,04]	14,9
AUC _(0-inf) (мкг/мл*ч)	12	87,86	92,07	0,95	[0,86; 1,06]	15,5

Таблица 2

Параметры фармакокинетики, определенные в исследовании фазы I с назначением лекарственной формы В людям

Параметр	n	Лечение В	Лечение С	Точечная оценка для соотношения В/С	Доверительный интервал 90%	Дисперсионный анализ, текущее значение (%)
		Пределы среднего				
C _{max} (мкг/мл)	12	2,23	5,45	0,41	[0,37; 0,45]	13,0
AUC _(0-tlast) (мкг/мл*ч)	12	77,45	89,88	0,86	[0,78; 0,96]	14,9
AUC _(0-inf) (мкг/мл*ч)	12	80,84	92,07	0,88	[0,79; 0,98]	15,5

Фармакокинетика свидетельствует о том, что t_{max} после однократного приема определено на уровне приблизительно 1 ч для сравниваемой лекарственной формы С с НВ, около 12 ч для лекарственной формы А с МВ и около 15 ч для лекарственной формы В с МВ. Значение C_{max} для исследуемых лекарственных форм А и В с МВ составило от 47 до 41% от C_{max} сравниваемой лекарственной формы С с НВ ("точечная оценка" при t_{max}) соответственно. Коэффициент $AUC_{0-t_{last}}$ и AUC_{0-inf} для лекарственных форм с МВ и с НВ превысил 94 и 86% соответственно. Соотношение диапазона допустимости схем лечения в плане биоэквивалентности составляет [0,8; 1,25] (см. ссылку 3). Учитывая то, что соответствующий 90% доверительный интервал $AUC_{(0-t_{last})}$ для соотношения лечения лекарственной формой А/С находится в рамках диапазона биоэквивалентности, воздействие (биологическая доступность) лекарственной формы А и сравниваемой лекарственной формы С одинаково. Оценка лекарственной формы В показала несколько сниженное воздействие по сравнению с лекарственной формой С с НВ, так как 90% доверительный интервал для соотношения лечения лекарственной формой В/С совпадал с диапазоном биоэквивалентности.

Резюме частоты нежелательных явлений, возникших во время лечения исследуемым препаратом (НЯВЛ) (популяция: множество для анализа безопасности) приведено в табл. 3. Было установлено, что количество побочных эффектов снизилось уже после разового приема лекарственных форм А и В с МВ по сравнению с лекарственной формой С.

Таблица 3

Частота нежелательных явлений, возникших во время лечения людей лекарственными формами А и В в исследовании фазы I

Лечение А	Лечение В	Лечение С
n = 1 (7,7%) [# = 1]	n = 2 (15,4%) [# = 5]	n = 4 (30,8%) [# = 10]
парестезия	парестезия слизистой оболочки рта дискомфорт в груди тревога	парестезия слизистой оболочки рта тошнота боль в спине парестезия сонливость головокружение дисгевзия

#: количество сообщений о нежелательных явлениях.

n: количество пациентов, сообщивших о нежелательных явлениях.

Эти данные дают основания полагать, что наблюдалось отсроченное всасывание лакозамида с более низкими максимальными концентрациями лакозамида в обеих новых лекарственных формах (А и В), по сравнению с лекарственной формой с НВ.

Поисковый анализ свидетельствует о сходном воздействии лекарственной формы А и сравниваемой

с ней лекарственной формы С в плане $AUC_{(0-t_{last})}$. Соответствующий 90% доверительный интервал соотношения видов лечения находится в рамках диапазона биоэквивалентности [0,8; 1,25]. Оценка лекарственной формы В свидетельствует о несколько сниженном воздействии по сравнению с лекарственной формой С с НВ.

Снижение частоты НЯ, связанных с лечением исследуемыми препаратами, наблюдалось для обеих лекарственных форм с МВ (А и В) по сравнению с лекарственной формой С с НВ. Ожидается, что различия в побочных эффектах лекарственных форм с МВ и НВ станут более очевидны после многократных введений этих лекарственных форм, т.е. в равновесных условиях.

Пример 3.

Симуляция фармакокинетики лакозамида, терапевтического эффекта и нежелательных явлений в профиле времени.

Приведенные симуляции сочетают симуляцию профиля концентрации в плазме (фармакокинетики) и соответствующие модели воздействия/реакции для получения нового взгляда на терапевтические эффекты и частоту НЯ как функции времени. С помощью подобного сочетания можно судить о влиянии изменений, например, замедления, на фармакокинетический профиль, для оценки терапевтического эффекта и частоты НЯ.

Модель фармакокинетики.

Модель для симуляции фармакокинетического профиля представлена как функция (1)

$$C_n(t) = \frac{\text{доза} \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - k_e)} \cdot (r_e \cdot e^{-k_e t} - r_a \cdot e^{-k_a t}) \quad \text{Уравнение (1)} \quad \text{(Ссылка 2)}$$

с параметрами:

k_e =константа скорости выведения (0,05 ч);

k_a =константа скорости всасывания ($k_a=2/ч$ для лекарственной формы с НВ, k_a от 0,1 до 0,5 ч для лекарственной формы с МВ);

V_d =объем распределения (50 л);

доза=200 мг с НВ и 400 мг с МВ;

интервал введения=12 ч (НВ) и 24 ч (МВ)

$$r_e = \frac{1 - e^{-nk_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}}$$

$$r_a = \frac{1 - e^{-nk_a \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}}$$

n =количество введений при многократных дозах

Характеристики всасывания лакозамида после введения лекарственной формы с НВ или МВ.

При исходных условиях всасывания первого порядка объем всасывания на протяжении определенного времени можно описать с помощью следующего уравнения:

$$\text{Уравнение (2)} \quad A(t) = 100 \cdot (1 - e^{-k_a t})$$

Приведенные ниже таблица 4 и фиг. 2 А иллюстрируют объем всасывания лакозамида во временных профилях лакозамида после перорального приема лекарственной формы с НВ ($k_a=2/ч$) или лекарственной формы с МВ ($k_a=0,1, 0,2, 0,3$ или $0,5/ч$).

Таблица 4

Рассчитанные профили всасывания лакозамида для лекарственных форм с НВ и МВ
(% всасываемого объема дозы)

Время (ч)	НВ ($k_a=2/ч$)	$k_a=0,5/ч$	$k_a=0,3/ч$	$k_a=0,2/ч$	$k_a=0,1/ч$
0	0	0	0,0	0	0
1	86,5	39,3	25,9	18,1	9,5
2	98,2	63,2	45,1	33,0	18,1
3	99,8	77,7	59,3	45,1	25,9
4	100,0	86,5	69,9	55,1	33,0
5	100,0	91,8	77,7	63,2	39,3
6	100,0	95,0	83,5	69,9	45,1
7	100,0	97,0	87,8	75,3	50,3
8	100,0	98,2	90,9	79,8	55,1

9	100,0	98,9	93,3	83,5	59,3
10	100,0	99,3	95,0	86,5	63,2
11	100,0	99,6	96,3	88,9	66,7
12	100,0	99,8	97,3	90,9	69,9
13	100,0	99,8	98,0	92,6	72,7
14	100,0	99,9	98,5	93,9	75,3
15	100,0	99,9	98,9	95,0	77,7
16	100,0	100,0	99,2	95,9	79,8
17	100,0	100,0	99,4	96,7	81,7
18	100,0	100,0	99,5	97,3	83,5
19	100,0	100,0	99,7	97,8	85,0
20	100,0	100,0	99,8	98,2	86,5
21	100,0	100,0	99,8	98,5	87,8
22	100,0	100,0	99,9	98,8	88,9
23	100,0	100,0	99,9	99,0	90,0
24	100,0	100,0	99,9	99,2	90,9

Учитывая то, что лакозамид обеспечивает практически 100% биологическую доступность, которая свидетельствует о том, что 100% высвобожденного лакозамида всасываются в кишечнике (т.е. переносятся в плазму), кинетика высвобождения твердой лекарственной формы лакозамида соответствует кинетике всасывания лакозамида при условии, что высвобождение лакозамида длится не более 18 ч. Период высвобождения из лекарственной формы, превышающий 18 ч, приводит к частичной потере действующего вещества по причине его прохода по желудочно-кишечному тракту в невысвобожденном виде.

Кинетику высвобождения можно описать с помощью профилей растворения *in vitro*, полученных стандартными способами, как описано в примере 5. Фиг. 2В и 2С описывают типичные профили растворения *in vitro* (Metocel K100M, Polyox WSR301, лекарственные формы с МВ в примерах 19 и 20) и смоделированные данные всасывания *in vivo* при условии всасывания первого порядка при константе скорости всасывания $k_a=0,1, 0,2, 0,3$ и $0,5/ч$. Было установлено, что экспериментально определенные профили растворения *in vitro* для лекарственных форм с МВ хорошо вписываются в диапазон всасывания *in vivo*, охватываемый смоделированными лекарственными формами при константе скорости k_a от 0,1 до 0,5/ч (фиг. 2В и 2С). Соответственно, лекарственные формы лакозамида с МВ могут иметь константы скорости k_a , выбранные в диапазоне 0,1-0,5/ч, предпочтительно 0,1-0,3/ч.

Исходя из вышесказанного, расчет фармакокинетических параметров, представленных ниже, основан на (а) прямой зависимости между профилем растворения лекарственной формы лакозамида *in vitro* и всасыванием лакозамида *in vivo*, и (б) соотношении эффективности/побочных эффектов лакозамида, которое может быть улучшено путем соответствующей корректировки профиля высвобождения лакозамида из лекарственной формы, что приведет к улучшенному профилю фармакокинетики.

Фармакодинамическая модель.

Терапевтический эффект противосудорожного препарата, например, лакозамида, заключается в сокращении частоты припадков. В ходе анализа воздействия и реакции на лакозамид использовалась модель E_{\max} , которая надлежащим образом демонстрирует изменение частоты припадков как функцию концентрации лакозамида в плазме.

$$\text{Уравнение (3)} \quad E(C) = 100 - E_{\max} \cdot \frac{C(t)}{k_d + C(t)}$$

При $C(t)$ (см. уравнение 1) как концентрации в плазме в момент t E_{\max} отображает максимальный эффект (71%, см. пример 54), описывая максимальное сокращение припадков при назначении лакозамида по отношению к исходному уровню до лечения лакозамидом. Значение k_d - это концентрация при половине максимального эффекта (2917 мкг/мл относительно $AUC_{\text{tau,ss}}$ при 35 мкг/мл·ч, см. пример 54).

Частота нежелательных явлений.

Одним из наиболее распространенных нежелательных явлений (НЯ, также именуемых здесь как нежелательные явления, возникающие во время лечения исследуемым препаратом, НЯВЛ) после многократного приема доз лакозамида, которые отмечались в ходе клинического испытания с участием людей в примере 2, было "головокружение". Частота данного НЯ была проверена с помощью логистической регрессии, в которой модель $\text{НЯ} = \text{концентрация лакозамида в плазме}$. Уравнение было применено в соответствии с процедурой SAS LOGIT на основании данных указанного клинического исследования, полученных на день 6. Значения для параметров отрезка А и наклона В в рамках уравнения логит(концентрация)=А+В-концентрация равны А=-2,4683 и В=0,1414. Логит-функция была использована для симуляции вероятности (р) НЯ головокружения как функции концентрации лакозамида (С).

$$\text{Уравнение (4)} \quad p(C) = \frac{e^{A+B \cdot C}}{1 + e^{A+B \cdot C}}$$

Результаты.

Фармакокинетика.

Концентрация лакозамида в плазме после приема лекарственной формы с НВ ($k_a=0,1/\text{ч}$) имеет средний уровень, сходный с уровнем после приема лекарственной формы с МВ. Максимальные концентрации являются меньшими в случае лекарственной формы с МВ ($k_a=0,1/\text{ч}$), минимальные концентрации превышают соответствующие значения для лекарственной формы с НВ (фиг. 5А). Основные параметры фармакокинетики в равновесном состоянии подытожены в табл. 5.

Терапевтический эффект.

На рисунке показан спад частоты припадков приблизительно на 50% при условии приема многократных доз с НВ по 200 мг 2 раза/сутки или предпочтительной лекарственной дозы с МВ по 400 мг 1 раз/сутки ($k_a=0,1/\text{ч}$). Сопоставление обеих кривых дает возможность предположить, что терапевтический эффект лекарственной дозы с НВ схож с эффектом обеих лекарственных форм при использовании разных интервалов дозирования, 12 ч (НВ) или 24 ч (МВ) (фиг. 4В).

Нежелательное явление (головокружение).

Максимальная частота НЯ указана для лекарственной формы с НВ ($p=0,213$) по сравнению с лекарственной формой с МВ ($k_a=0,1/\text{ч}$) ($p=0,183$) (фиг. 4С).

Увеличение скорости всасывания лекарственной формы с МВ (0,2/ч вместо 0,1/ч) позволяет получить следующие результаты:

максимальная концентрация лакозамида в плазме весьма сходна с аналогичными показателями после приема лекарственной формы с МВ по сравнению с лекарственной формой с НВ (фиг. 3А и табл. 5) при использовании разных интервалов дозирования, 12 ч (НВ) или 24 ч (МВ);

профиль эффекта на протяжении времени почти одинаков после приема лекарственных форм с МВ, в отличие от лекарственной формы с НВ (фиг. 3В) при использовании разных интервалов дозирования, 12 ч (НВ) или 24 ч (МВ);

аналогичная частота НЯ, например, головокружения (фиг. 3С) при использовании разных интервалов дозирования, 12 ч (НВ) или 24 ч (МВ).

Таблица 5

Параметры фармакокинетики лакозамида в равновесном состоянии (доза 200 мг 2 раза/сутки для НВ и 400 мг 1 раз/сутки для МВ)

Показатель	V_d (л)	Лекарственная форма с НВ	Лекарственная форма с МВ	Лекарственная форма с МВ	Лекарственная форма с МВ	Лекарственная форма с МВ
		$k_a=2/\text{ч}$	$k_a=0,1/\text{ч}$	$k_a=0,2/\text{ч}$	$k_a=0,3/\text{ч}$	$k_a=0,5/\text{ч}$
		доза=200 мг	доза=400 мг	доза=400 мг	доза=400 мг	доза=400 мг
$C_{\max,ss}$	40	10,29	9,31	10,13	10,74	11,53
(мкг/мл)	50	8,23	7,45	8,1	8,59	9,22
	70	5,88	5,32	5,79	6,14	6,59
$C_{\max,ss,norm}$	40	0,0514	0,0233	0,0253	0,0268	0,0288
(мкг/мл/мг)	50	0,0412	0,0186	0,0203	0,0215	0,0231
	70	0,0294	0,0133	0,0145	0,0153	0,0165
$t_{\max,ss}$ (ч)		1,4	8,6	6,8	5,8	4,4
τ_{au} (ч)		12	24	24	24	24
$C_{\min,ss}$	40	6,23	6,63	5,63	5,16	4,79
(мкг/мл)	50	4,98	5,3	4,5	4,13	3,83
	70	3,56	3,79	3,21	2,95	2,74
$C_{\min,ss,norm}$	40	0,0311	0,0166	0,0141	0,0129	0,0120
(мкг/мл/мг)	50	0,0249	0,0133	0,0113	0,0103	0,0096
	70	0,0178	0,0095	0,0080	0,0074	0,0068
$AUC_{\tau_{au},ss}$	40	99,9	199,9	199,9	199,9	199,9

(мкг/мл*ч)	50	79,9	159,9	159,9	159,9	159,9
	70	57,1	114,2	114,2	114,2	114,2
$AUC_{\tau,ss,norm}$	40	0,499	0,500	0,500	0,500	0,500
(мкг/мл*ч/мл)	50	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400
	70	0,285	0,286	0,286	0,286	0,286
KMM (%)		48,8	32,3	54,0	66,9	80,9

$C_{max,ss}$ =максимальная равновесная концентрация в плазме;

$C_{max,ss,norm}=C_{max,ss}$, нормализованная по введенной дозе;

$t_{max,ss}$ =время после фактического приема препарата до достижения $C_{max,ss}$;

$C_{min,ss}$ =максимальная равновесная концентрация в плазме;

$C_{min,ss,norm}=C_{min,ss}$, нормализованная по введенной дозе;

$AUC_{\tau,ss}$ =площадь под кривой для тау-интервала дозирования (=12 ч для лекарственной формы НВ или =24 ч для лекарственной формы с МВ) в равновесном состоянии;

$AUC_{\tau,ss,norm}=AUC_{\tau,ss}$, нормализованная по введенной дозе;

KMM=колебание между максимальной и минимальной концентрациями.

Пример 4.

Симуляция фармакокинетики по результатам исследования фазы I с участием людей.

С помощью способа, описанного в примере 3, заявители определили фармакокинетические параметры лекарственной формы с МВ, приведенной в примере 19, и сравниваемой с ней лекарственной формы с НВ (Вимпат®, пример 6) для многократно вводимой дозы (200 мг лакозамида 2 раза/сутки), исходя из k_a и k_e , определенных на основании данных, полученных в клиническом испытании фазы I с участием людей, пример 2.

На основании уравнения

$$CL = V \cdot k_e = \frac{\text{доза}}{AUC}$$

Уравнение (5)

объем распределения V можно рассчитать с помощью:

$$V = \frac{\text{доза}}{AUC \cdot k_e}$$

Уравнение (6)

При измеренном значении $AUC_{(0-inf)}$ 87,86 мкг/мл·ч для схемы лечения А (лекарственная форма в примере 6) и 92,86 мкг/мл·ч для схемы лечения С (сравниваемая с ней лекарственная форма Вимпат®), а также рассчитанных значений k_e 0,0537/ч для схемы лечения А и 0,05576/ч для схемы лечения С (все значения являются средними геометрическими в примере 2) значение V приблизительно соответствует нижеследующему:

=42,4 л для схемы лечения А,

=38,6 л для схемы лечения С.

Таблица 6

Фармакокинетические параметры для симуляций

Схема лечения	МВ Лекарственная форма А Пример 19	НВ Лекарственная форма С Вимпат® Пример 6
k_a (1/ч)	0,14	2
k_e (1/ч)	0,0537	0,05576
V_d (л)	42,4	38,6

Результаты симуляции приведены на фиг. 6. В табл. 7 приведены параметры, определенные с помощью симуляции.

Таблица 7

Показатель	200 мг 2 р./сутки с НВ $k_a=2$, $V=38,6$ л	НВ $k_a=2$, $V=50$ л (нормализованный)	400 мг 1 р./сутки с МВ $k_a=0,14$, $V=42,4$ л	400 мг 1 р./сутки с МВ $k_a=0,14$, $V=50$ л (нормализованный)
$t_{max,ss}$ (ч)	1,5	1,5	7,8	7,8
$C_{max,ss}$ (мкг/мл)	9,78	7,55	8,58	7,28
$C_{max,ss,norm}$ (мкг/мл)	0,049	0,038	0,022	0,018
$C_{min,ss}$ (мкг/мл)	5,59	4,32	5,27	4,47
$C_{min,ss,norm}$ (мкг/мл)	0,028	0,022	0,013	0,011
КММ (%)	54,2	54,2	45,2	45,2
$AUC_{tau,ss}$ (мкг/мл)	92,8	71,64	175,6	148,9
$AUC_{tau,ss,norm}$ (мкг/мл)	0,464	0,358	0,439	0,372

Как можно убедиться с помощью фиг. 6 и табл. 7, лекарственная форма с модифицированным высвобождением, используемая в схеме лечения А (пример 6) обеспечивает существенное снижение КММ по сравнению с сопоставляемой лекарственной формой С с НВ. Симулированное соотношение AUC_{0-last} и $AUC_{0-tlast}$. Для лекарственной формы с МВ и лекарственной формы с НВ составляет 94,6%, что свидетельствует о сходном воздействии (биологической доступности) лекарственной формы А и сопоставляемой лекарственной формы С, как было установлено экспериментально для приема однократной дозы в примере 2.

Благодаря снижению КММ (снижение C_{max}) лекарственная форма в примере 19 предположительно продемонстрирует улучшенный профиль побочных эффектов (особенно сокращение случаев головокружения) по сравнению с лекарственной формой с НВ. Сходное воздействие свидетельствует о том, что клиническая эффективность предположительно будет сопоставима с клинической эффективностью лекарственной формы с НВ.

Заявители пришли к выводу, что другие лекарственные формы со сходным профилем высвобождения, как, например, было установлено с помощью способа в примере 5, также предположительно обеспечат улучшенный профиль побочных эффектов, сохраняя при этом клиническую эффективность, если сравнивать с лекарственной формой с НВ. В приведенных ниже примерах с 7 по 35 приведено описание таких благоприятных твердых лекарственных форм лактозида с МВ. Также приведены описания сопоставляемых лекарственных форм с НВ (пример 6).

Пример 5.

Тест на растворение твердых лекарственных форм лактозида *in vitro*.

Способ USP <711> и Европейская фармакопея 2.9.3, соответственно, касаются теста на растворение фармацевтических лекарственных препаратов *in vitro*. В данном изобретении прибор с лопастью 2, упомянутый соответственно в способе <711> Фармакопеи США (издание 33) и в главе 2.9.3 Европейской фармакопеи (издание 6.8), при 900 мл 0,1 моль соляной кислоты и скорости перемешивания 75 об/мин. при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, был использован для определения высвобождения лактозида *in vitro* из твердых лекарственных форм лактозида.

Объем лактозида, высвобождаемый в тот или иной момент времени, был рассчитан путем УФ-спектрометрии. Приведенные значения были усреднены для минимум 3 проб в каждом отдельном случае.

Пример 6.

Таблетки "Вимпат®" с НВ.

Таблетки с немедленным высвобождением с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены указанным далее способом, при этом размеры партий составляли от 1 до 750 кг.

Название компонента	Количество [мг]			
	50 и 124,8 мг	100 и 249,6 мг	150 и 374,4 мг	200 и 499,2 мг
Лакозамид	50,0	100,0	150,0	200,0
Кросповидон	10,0	20,0	30,0	40,0
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	14,0	28,0	42,0	56,0
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	12,5	25,0	37,5	50,0
Гидроксипропилцеллюлоза	1,0	2,0	3,0	4,0
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	31,3	62,6	93,9	125,2
Магния стеарат	1,2	2,4	3,6	4,8
Вода, очищенная ^b	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Сердцевина таблетки	120,0	240,0	360,0	480,0
Opadry® II G или Opadry® II F ^c от компании Colorcon	4,8	9,6	14,4	19,2
Вода, очищенная ^b	д.к.	д.к.	д.к.	д.к.
Общее количество	124,8	249,6	374,4	499,2

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^b Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^c Opadry® II G и Opadry® II F - это нефункциональные системы оболочек с поливинилспиртом в качестве вещества, формирующего пленку.

1) Раствор связующего вещества был подготовлен путем растворения гидроксипропилцеллюлозы в воде.

2) Лакозамид, микрокристаллическая целлюлоза и низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза были просеяны (просеивание и фильтрование лакозамида и прочих вспомогательных веществ в этом и всех остальных примерах обычно выполнялось путем их пропускания сквозь 1-2 мм сита/фильтры), перенесены в гранулятор с большим усилием сдвига и смешаны.

3) Раствор связующего вещества был добавлен в сухую смесь в процессе перемешивания.

4) Смесь была гранулирована (с соскребанием со стенок и крышки до и после, обычно это выполнялось в процессах грануляции, описанных в этом и всех остальных примерах).

5) Влажные гранулы были перенесены в сушилку с псевдоожиженным слоем и высушивались с помощью входного потока воздуха при температуре около 70±5°C и температуре продукта не более 50°C, пока потеря в массе при высушивании не достигла 3,0%.

6) Сухие гранулы были просеяны.

7) Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза и кросповидон были отфильтрованы.

8) Гранулы и два ингредиента с предыдущего этапа были перемешаны.

9) Магния стеарат был просеян вместе с частью смеси, полученной на предыдущем этапе.

10) Эта предварительная смесь была соединена с остатками смеси и окончательно перемешана.

11) Из готовой окончательной смеси были спрессованы таблетки.

12) Очищенная вода помещается в сосуд, при перемешивании добавляется соответствующая система покрытия Opadry II.

13) Суспензия для покрытия перемешивается на протяжении 45 мин.

14) Суспензия для покрытия наносится на таблетки в системе дражирования до достижения определенной средней массы.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1N. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]			
	50 и 124,8 мг	100 и 249,6 мг	150 и 374,4 мг	200 и 499,2 мг
15	97	97	99	98
30	98	97	99	98

Пример 7.

Гранулы.

Гранулы с приведенным ниже составом были изготовлены по способу, описанному далее, при раз-
мере партии около 2-3 кг.

Название компонента	Количество	Размер частиц ^г
а) Гранулы:		D ₁₀ =142 мкм D ₅₀ =388 мкм D ₉₀ =778 мкм
Лакозамид	92,8 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	7,2 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
б) Оболочка:		
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	100,0 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
в) Всего (гранулы в пленочной оболочке):		D ₁₀ =267 мкм D ₅₀ =545 мкм D ₉₀ =915 мкм
Лакозамид	79,7 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	20,3 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	

^а Surelease® E-7-19030 - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 25 мас.%, состоящего из этилцеллюлозы, дибутилсебацата, олеиновой кислоты, гидроокиси аммония и кремния диоксида коллоидного безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 20,3 мас.% в готовом продукте соответствует 81,2 мас.% от 25 мас.% дисперсии Surelease® E-7-19030.

^в Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.
д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^г Распределение по размеру частиц проводилось в ходе ситового анализа. "Ситовый анализ" гранул/порошков был выполнен и проанализирован в соответствии с 2.9.12 EP и 2.9.38 EP. D₁₀, D₅₀ и D₉₀ соответственно представляют массовые диаметры относительно 10, 50 и 90% массы исследуемых гранул/порошков.

1) Раствор связующего вещества был приготовлен путем разбавления дисперсии Surelease® E-7-19030 очищенной водой для получения концентрации 15 мас. %.

2) Лакозамид был взвешен, просеян и перенесен в гранулятор с большим усилием сдвига.

3) Раствор связующего вещества был добавлен к лакозамиду при постоянном перемешивании.

4) Смесь была гранулирована на протяжении 2-3 мин.

5) Влажные гранулы были просеяны и высушены на протяжении 21 ч при температуре около 45°C.

6) Сухие гранулы были просеяны и перенесены в гранулятор с псевдоожиженным слоем.

7) Раствор связующего вещества был приготовлен путем разбавления дисперсии Surelease® E-7-19030 очищенной водой для получения концентрации 15 мас. %. Вода и Surelease® E-7-19030 смешивались до получения однородной дисперсии с ее последующим фильтрованием.

8) Грануляция распылением проводилась путем подачи потока воздуха при температуре 30-74°C. Температура продукта поддерживалась на одном уровне 30-32°C, а скорость распыления колебалась от 9,4 до 24 г/мин.

9) После распыления целевого объема раствора связующего вещества гранулы были пропущены через сито 1,6 мм и помещены в лотковую сушилку. Гранулы были просушены на протяжении мин. 24 ч

при температуре около 45°C.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1N. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	Гранулы	Гранулы в пленочной оболочке
5	42	1
10	87	4
15	98	8
20	99	11
25	100	15
30	100	18
60	99	36
90	99	50
120	99	61
150	99	69
180	99	75
240	98	84
300	98	89
360	98	93
480	98	97

Пример 8.

Гранулы с приведенным ниже составом были изготовлены по способу, описанному далее, при раз-
мере партии около 2-3 кг.

Название компонента	Количество	Размер частиц ^г
а) Гранулы		D ₁₀ =142 мкм D ₅₀ =388 мкм D ₉₀ =778 мкм
Лакозамид	92,8 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	7,2 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
б) Оболочка:		
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	100,0 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
в) Всего (гранулы в пленочной оболочке):		D ₁₀ =296 мкм D ₅₀ =610 мкм D ₉₀ =967 мкм
Лакозамид	75,7 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	24,3 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	

^а Surelease® E-7-19030 - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 25 мас.%, состоящего из этилцеллюлозы, дибутилсебагината, олеиновой кислоты, гидроокиси аммония и кремния диоксида коллоидного безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 24,3 мас.% в готовом продукте соответствует 97,2 мас.% от 25 мас.% дисперсии Surelease® E-7-19030.

^в Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^г Распределение по размеру частиц проводилось в ходе ситового анализа. "Ситовый анализ" гранул/порошков был выполнен и проанализирован в соответствии с 2.9.12 EP и 2.9.38 EP. D₁₀, D₅₀ и D₉₀ соответственно представляют массовые диаметры относительно 10, 50 и 90% массы исследуемых гранул/порошков.

Производственный процесс: см. пример 7.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1N. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	Гранулы	Гранулы в пленочной оболочке
5	42	1
10	87	3
15	98	7
20	99	10
25	100	14
30	100	17
60	99	34
90	99	48
120	99	60
150	99	68
180	99	76
240	98	87
300	98	95
360	98	100
480	98	106

Пример 9.

Гранулы с приведенным ниже составом были изготовлены по способу, описанному далее, при раз-
мере партии около 2-3 кг.

Название компонента	Количество	Размер частиц ^г
а) Гранулы:		D ₁₀ =142 мкм D ₅₀ =388 мкм D ₉₀ =778 мкм
Лакозамид	92,8 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	7,2 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
б) Оболочка:		
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	100,0 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
в) Всего (гранулы в пленочной оболочке):		D ₁₀ =301 мкм D ₅₀ =608 мкм D ₉₀ =995 мкм
Лакозамид	71,9 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	28,1 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	

^а Surelease® E-7-19030 - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 25 мас.%, состоящего из этилцеллюлозы, дибутилсебацата, олеиновой кислоты, гидроокиси аммония и кремния диоксида коллоидного безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 28,1 мас.% в готовом продукте соответствует 112,4 мас.% от 25 мас.% дисперсии Surelease® E-7-19030.

^в Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте. д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^г Распределение по размеру частиц проводилось в ходе ситового анализа. "Ситовый анализ" гранул/порошков был выполнен и проанализирован в соответствии с 2.9.12 EP и 2.9.38 EP. D₁₀, D₅₀ и D₉₀ соответственно представляют массовые диаметры относительно 10, 50 и 90% массы исследуемых гранул/порошков.

Производственный процесс: см. пример 7.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	Гранулы	Гранулы в пленочной оболочке
5	42	0
10	87	2
15	98	3
20	99	5
25	100	6
30	100	8
60	99	16
90	99	23
120	99	30
150	99	36
180	99	41
240	98	50
300	98	57
360	98	65
480	98	76

Пример 10.

Гранулы с приведенным ниже составом были изготовлены по способу, описанному далее, при раз-
мере партии около 2-3 кг.

Название компонента	Количество	Размер частиц ^г
а) Гранулы:		D ₁₀ =142 мкм D ₅₀ =388 мкм D ₉₀ =778 мкм
Лакозамид	92,8 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	7,2 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
б) Оболочка:		
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	100,0 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
в) Всего (гранулы в пленочной оболочке):		D ₁₀ =274 мкм D ₅₀ =552 мкм D ₉₀ =983 мкм
Лакозамид	68,1 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	31,9 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	

^а Surelease® E-7-19030 - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 25 мас.%, состоящего из этилцеллюлозы, дибутилсебацата, олеиновой кислоты, гидроокиси аммония и кремния диоксида коллоидного безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 31,9 мас.% в готовом продукте соответствует 127,6 мас.% от 25 мас.% дисперсии Surelease® E-7-19030.

^в Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^г Распределение по размеру частиц проводилось в ходе ситового

анализа. "Ситовый анализ" гранул/порошков был выполнен и проанализирован в соответствии с 2.9.12 EP и 2.9.38 EP. D_{10} , D_{50} и D_{90} соответственно представляют массовые диаметры относительно 10, 50 и 90% массы исследуемых гранул/порошков.

1) Производственный процесс: см. пример 7, кроме этапа 9.

Этап 9. После распыления предназначенного объема раствора связующего вещества гранулы были высушены в грануляторе с псевдоожиженным слоем до получения температуры продукта 45°C. Сухие гранулы были просеяны.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1N. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	Гранулы	Гранулы в пленочной оболочке
5	42	4
10	87	16
15	98	22
20	99	24
25	100	26
30	100	28
60	99	33
90	99	37
120	99	41
150	99	44
180	99	47
240	98	52
300	98	56
360	98	60
480	98	67

Пример 11.

Гранулы с приведенным ниже составом были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 2 кг.

Название компонента	Количество	Размер частиц ^г
а) Гранулы:		$D_{10}=142$ мкм $D_{50}=388$ мкм $D_{90}=778$ мкм
Лакозамид	92,8 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, в}	7,2 масс. %	
Вода, очищенная ^б	д.к.	
б) Оболочка:		
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, в}	100,0 масс. %	
Вода, очищенная ^б	д.к.	
в) Всего (гранулы в пленочной оболочке):		$D_{10}=174$ мкм $D_{50}=441$ мкм $D_{90}=840$ мкм
Лакозамид	80,2 масс. %	
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, в}	19,8 масс. %	
Вода, очищенная ^б	д.к.	

^а Surelease® E-7-19030 - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 25 мас.%, состоящего из этилцеллюлозы, дибутилсебагината, олеиновой кислоты, гидроксида аммония и кремния диоксида коллоидного безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 19,8 мас.% в готовом продукте соответствует 79,2 мас.% от 25 мас.% дисперсии Surelease® E-7-19030.

^в Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^г Распределение по размеру частиц проводилось в ходе сито-

вого анализа. "Ситовый анализ" гранул/порошков был выполнен и проанализирован в соответствии с 2.9.12 EP и 2.9.38 EP. D₁₀, D₅₀ и D₉₀ соответственно представляют массовые диаметры относительно 10, 50 и 90% массы исследуемых гранул/порошков.

1) Раствор связующего вещества был приготовлен путем разбавления дисперсии Surelease® E-7-19030 очищенной водой для получения концентрации 15 мас.%. Вода и Surelease® E-7-19030 были смешаны для получения однородной дисперсии.

2) Лакозамид был просеян и перенесен в гранулятор с большим усилием сдвига.

3) Раствор связующего вещества добавлялся к лакозамиду на протяжении 1 мин в процессе постоянного перемешивания.

4) Смесь была гранулирована на протяжении 2-3 мин.

5) Влажные гранулы были просеяны и перенесены в лотковую сушилку. Гранулы были высушены на протяжении 21 ч при температуре около 45°C.

6) Сухие гранулы были просеяны, взвешены и перенесены в гранулятор с псевдоожиженным слоем.

7) Раствор связующего вещества был приготовлен путем разбавления дисперсии Surelease® E-7-19030 очищенной водой для получения концентрации 15 мас.%. Вода и Surelease® E-7-19030 были смешаны для получения однородной дисперсии с ее последующим фильтрованием через фильтр 1 мм.

8) Грануляция распылением проводилась с помощью подачи потока воздуха при температуре 55-88°C. Температура продукта поддерживалась на уровне от 28 до 46°C, а скорость распыления составляла 3,8-16,2 г/мин.

9) После распыления целевого объема раствора связующего вещества гранулы были просеяны.

10) Одна часть гранул была подвергнута этапу отверждения. Эта часть гранулы была просушена на протяжении мин. 24 ч при температуре около 60°C в лотковой сушилке.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]		
	Гранулы	Гранулы в пленочной оболочке (неотвержденные)	Гранулы в пленочной оболочке (отвержденные)
5	42	3	1
10	87	7	3
15	98	13	5
20	99	20	7
25	100	25	9
30	100	31	11
45	100	43	16
60	99	53	20
90	99	66	28
120	99	75	34
150	99	81	40
180	99	84	44
240	98	88	50
300	98	90	55
360	98	91	59
480	98	93	64

Пример 12.

Гранулы с приведенным ниже составом были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 4 кг.

Название компонента	Количество	Размер частиц ^г
а) Гранулы:		D ₁₀ =106 мкм D ₅₀ =378 мкм D ₉₀ =826 мкм
Лакозамид	92,8 масс. %	
Kollicoat® SR 30 D производства компании BASF ^{а, б}	6,5 масс. %	
Полиэтиленгликоль	0,7 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
б) Оболочка:		
Kollicoat® SR 30 D производства компании BASF ^{а, б}	90,0 масс. %	
Полиэтиленгликоль	10,0 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
в) Всего (гранулы в пленочной оболочке):		D ₁₀ =546 мкм D ₅₀ =849 мкм D ₉₀ =н/п ^г мкм
Лакозамид	71,9 масс. %	
Kollicoat® SR 30 D производства компании BASF ^{а, б}	25,6 масс. %	
Полиэтиленгликоль	2,5 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	

^а Kollicoat® SR 30 D - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 30 мас.%, состоящего из поливинилацетата (27 мас.%), поливинилпирролидона (2,7 мас.%) и лаурилсульфата натрия (0,3 мас.%).

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 25,6 мас.% в готовом продукте соответствует 84,3 мас.% от 30 мас.% дисперсии Kollicoat® SR 30 D.

^в Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^г Распределение по размеру частиц проводилось в ходе ситового анализа.

"Ситовый анализ" гранул/порошков был выполнен и проанализирован в соответствии с 2.9.12 EP и 2.9.38 EP. D₁₀, D₅₀ и D₉₀ соответственно представляют массовые диаметры относительно 10, 50 и 90% массы исследуемых гранул/порошков д н/п=не применимо.

Раствор связующего вещества был подготовлен путем добавления очищенной воды и пропиленгликоля в дисперсию Kollicoat® SR 30 D при постоянном перемешивании до тех пор, пока содержание твердого вещества в растворе связующего вещества не составило 20 мас.%. Смесь была гомогенизирована путем постоянного перемешивания на протяжении 35 мин.

Лакозамид был взвешен, просеян и перенесен в гранулятор с большим усилием сдвига.

Раствор связующего вещества был добавлен к лакозамиду при постоянном перемешивании.

Смесь была гранулирована.

Влажные гранулы были просеяны и перенесены в лотковую сушилку. Гранулы были высушены на протяжении 22 ч при температуре около 45°C.

Сухие гранулы были просеяны, взвешены и перенесены в гранулятор с псевдооживленным слоем.

Раствор связующего вещества был подготовлен путем добавления очищенной воды и пропиленгликоля в дисперсию Kollicoat® SR 30 D при постоянном перемешивании до тех пор, пока содержание твердого вещества в растворе связующего вещества не составило 20 мас.%. Смесь была гомогенизирована путем постоянного перемешивания на протяжении 15 мин.

Грануляция распылением проводилась с помощью подачи потока воздуха при температуре 53-75°C. Температура продукта поддерживалась на уровне от 28 до 40°C, а скорость распыления составляла 3,6-15,6 г/мин.

После распыления предназначенного объема раствора связующего вещества гранулы были пропущены через сито, помещены в лотковую сушилку и высушены.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	Гранулы	Гранулы в пленочной оболочке
5	67	9
10	92	14
15	96	20
20	98	23
25	98	26
30	98	28
45	98	34
60	98	38
90	98	45
120	98	51
150	98	55
180	98	59
240	98	65
300	98	70
360	97	75
480	97	81

Пример 13.

Гранулы с приведенным ниже составом были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 4 кг.

Название компонента	Количество	Размер частиц ^г
а) Гранулы:		D ₁₀ =106 мкм D ₅₀ =378 мкм D ₉₀ =826 мкм
Лакозамид	92,8 масс. %	
Kollicoat® SR 30 D производства компании BASF ^{а, б}	6,5 масс. %	
Полиэтиленгликоль	0,7 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
б) Оболочка:		
Kollicoat® SR 30 D производства компании BASF ^{а, б}	90,0 масс. %	
Полиэтиленгликоль	10,0 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	
в) Всего (гранулы в пленочной оболочке):		D ₁₀ =560 мкм D ₅₀ =946 мкм D ₉₀ =н/п ^г мкм
Лакозамид	68,5 масс. %	
Kollicoat® SR 30 D производства компании BASF ^{а, б}	28,6 масс. %	
Полиэтиленгликоль	2,9 масс. %	
Вода, очищенная ^в	д.к.	

^а Kollicoat® SR 30 D - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 30 мас.%, состоящего из поливинилацетата (27 мас.%), поливинилпирролидона (2,7 мас.%) и лаурилсульфата натрия (0,3 мас.%).

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 28,6 мас.% в готовом продукте соответствует 95,3 мас.% от 30 мас.% дисперсии Kollicoat® SR 30 D.

^в Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^г Распределение по размеру частиц проводилось в ходе ситового анализа. "Ситовый анализ" гранул/порошков был выполнен и проанализирован в соответствии с 2.9.12 EP и 2.9.38 EP. D₁₀, D₅₀ и D₉₀ соответственно представляют массовые диаметры относительно 10, 50 и 90% массы исследуемых гранул/порошков; н/п=не применимо.

1) Производственный процесс: см. пример 12, кроме этапа 9.

Этап 9. После распыления предназначенного объема раствора связующего вещества гранулы были высушены в грануляторе с псевдоожиженным слоем до получения температуры продукта 45°C. Сухие гранулы были просеяны.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	Гранулы	Гранулы в пленочной оболочке
5	67	11
10	92	17
15	96	21
20	98	24
25	98	26
30	98	28
45	98	33
60	98	36
90	98	41
120	98	46
150	98	49
180	98	52
240	98	57
300	98	62
360	97	66
480	97	71

Матричные таблетки.

Пример 14.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,4 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Полиэтиленгликоль (Polyox WSR 301 производства компании DOW)	40,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	125,2 мг
Магния стеарат	4,8 мг
Вода, очищенная ^b	д.к. (200 мг)
	480,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^b Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

1) Раствор связующего вещества был подготовлен путем растворения гидроксипропилцеллюлозы в очищенной воде.

2) Лакозамид, микрокристаллическая целлюлоза и низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза были взвешены, пропущены через сито 2 мм, перенесены в гранулятор с большим усилием сдвига и смешаны.

3) Раствор связующего вещества добавлялся к лакозамиду на протяжении 1 мин при постоянном перемешивании.

4) Смесь была гранулирована.

5) Влажные гранулы были перенесены в гранулятор с псевдоожиженным слоем. Гранулы высушивались с помощью входного потока воздуха при температуре около 70±5°C и температуре продукта не

более 50°C до тех пор, пока потеря в массе при высушивании не достигла максимум 3,0%.

6) Сухие гранулы были просеяны.

7) Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза и полиэтиленгликоль были отфильтрованы.

8) Гранулы и два ингредиента с предыдущего этапа были перемешаны.

9) Магния стеарат был просеян вместе с частью смеси, полученной на предыдущем этапе.

10) Эта предварительная смесь была соединена с остатками смеси и окончательно перемешана.

11) Готовая смесь была спрессована в таблетки (овальным пуансоном, 16,4×7,6 мм).

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
10	12
20	18
30	23
60	33
90	41
120	48
240	75
480	99

Пример 15.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,4 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K4M производства компании DOW)	20,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K100M производства компании DOW)	20,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	125,2 мг
Магния стеарат	4,8 мг
Вода, очищенная ^b	д.к. (200 мг)
	480,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^b Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

1) Производственный процесс: см. пример 14, кроме этапа 7.

2) Этап 7. Заменить "полиэтиленгликоль" "гидроксипропиметилцеллюлозой".

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
10	20
20	31
30	37
60	49
90	56
120	62
240	75
480	91

Пример 16.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,4 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K100M производства компании DOW)	40,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^а	125,2 мг
Магния стеарат	4,8 мг
Вода, очищенная ^б	д.к. (200 мг)
	480,0 мг

^а Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

1) Производственный процесс: см. пример 14, кроме этапа 7.

2) Этап 7: заменить "полиэтиленгликоль" "гидроксипропиметилцеллюлозой".

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
10	18
20	27
30	32
60	41
90	48
120	54
240	68
480	87

Пример 17.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены по способу, описанному далее, при размере партии около 2 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	300,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K100M производства компании DOW)	60,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	84,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	75,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	6,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	187,8 мг
Магния стеарат	7,2 мг
Вода, очищенная ^b	д.к. (300 мг)
	720,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^b Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.
д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

- 1) Производственный процесс: см. пример 14, кроме этапов 7 и 11.
- 2) Этап 7: заменить "полиэтиленгликоль" "гидроксипропиметилцеллюлозой".
- 3) Этап 11: заменить пуансон: использован овальный пуансон с приведенными ниже размерами 18,7×8,7 мм.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
10	16
20	22
30	25
60	33
90	39
120	43
240	57
480	74

Пример 18.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Полиэтиленгликоль (Polyox WSR 301 производства компании DOW)	60,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	125,2 мг
Магния стеарат	4,8 мг
Вода, очищенная ^b	д.к. (200 мг)
	500,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^b Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

Производственный процесс: см. пример 14.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
10	8
20	13
30	17
60	25
90	32
120	38
240	57
480	89

Пример 19 (лекарственная форма А, пример 2, исследование фармакокинетики с участием людей).

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены по способу, описанному далее, при размере партии около 2 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K15M CR производства компании DOW)	50,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^а	135,0 мг
Магния стеарат	5,0 мг
Вода, очищенная ^б	д.к. (200 мг)
	500,0 мг

^а Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.
д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

1) Чистый раствор связующего вещества был подготовлен путем растворения гидроксипропилцеллюлозы в очищенной воде.

2) Лакозамид, микрокристаллическая целлюлоза и низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза были пропущены через сито, перенесены в гранулятор с большим усилием сдвига и смешаны на протяжении 5 мин.

2) Раствор связующего вещества был добавлен в сухую смесь при постоянном перемешивании.

4) Смесь была гранулирована.

5) Влажные гранулы были просеяны и перенесены в гранулятор с псевдоожиженным слоем. Гранулы высушивались с помощью входного потока воздуха при температуре около 70±5°C и температуре продукта не более 52°C, пока потеря в массе при высушивании не достигла максимум 3,0%.

6) Сухие гранулы были просеяны, взвешены и перенесены в планетарный смеситель.

7) Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза и гидроксипропиметилцеллюлоза были отфильтрованы.

8) Гранулы и два ингредиента с предыдущего этапа были перемешаны.

9) Магния стеарат был просеян вместе с частью смеси, полученной на предыдущем этапе.

10) Эта предварительная смесь была соединена с остатками смеси и окончательно перемешана.

11) Готовая смесь была спрессована в таблетки (овальным пуансоном, 15,2×8,6 мм).

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об./мин. или 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин. ^a	75 об./мин. ^a
15	11	22
30	--	29
45	21	34
60	25	38
120	36	49
240	51	65
480	71	85
600	--	91
720	84	96

^a Для данных корреляции IV/IV во время испытания на растворимость в 50 об/мин была использована скорость лопасти.

Пример 20 (лекарственная форма В, пример 2, исследование фармакокинетики с участием людей).

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены по способу, описанному далее, при размере партии около 2 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K15M CR производства компании DOW)	100,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	85,0 мг
Магния стеарат	5,0 мг
Вода, очищенная ^b	д.к. (200 мг)
	500,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^b Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

Производственный процесс: см. пример 19.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об./мин. или 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин. ^a	75 об./мин. ^a
15	6	9
30	--	13
45	12	17
60	15	21
120	24	31
240	38	47
480	58	69
600	--	78
720	74	85

^a Для данных корреляции IV/IV во время испытания на растворимость в 50 об/мин была использована скорость лопасти.

Пример 21.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены по способу, описанному далее, при размере партии около 2 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K15M CR производства компании DOW)	75,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^а	110,0 мг
Магния стеарат	5,0 мг
Вода, очищенная ^б	д.к. (200 мг)
	500,0 мг

^а Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

Производственный процесс: см. пример 19.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
15	11
30	16
45	21
60	24
120	35
240	51
480	74
600	82
720	89

Пример 22.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены по способу, описанному далее, при размере партии около 2 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K4M CR производства компании DOW)	100,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^а	85,0 мг
Магния стеарат	5,0 мг
Вода, очищенная ^б	д.к. (200 мг)
	500,0 мг

^а Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

Производственный процесс: см. пример 19.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 32) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
15	11
45	19
60	22
120	33
240	48
480	69
720	83
900	91

Пример 23.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены по способу, описанному далее, при размере партии около 2 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K100M CR производства компании DOW)	100,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^а	85,0 мг
Матния стеарат	5,0 мг
Вода, очищенная ^б	д.к. (200 мг)
	500,0 мг

^а Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.
д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

Производственный процесс: см. пример 19.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
15	9
45	17
60	20
120	29
240	43
480	62
720	76
900	85

Пример 24.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены по способу, описанному далее, при размере партии около 2 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	200,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel K100M DC производства компании DOW)	100,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	56,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	50,0 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	85,0 мг
Магния стеарат	5,0 мг
Вода, очищенная ^b	д.к. (200 мг)
	500,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^b Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.
д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

Производственный процесс: см. пример 19.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
15	13
45	21
60	25
120	34
240	47
480	65
720	78
900	86

Пример 25.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 40 г.

Название компонента	Количество
Лакозамид	156,4 мг
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{a, б}	12,2 мг
Магния стеарат	1,4 мг
Вода, очищенная ^в	д.к. (32,5 мг)
	170,0 мг

^a Surelease® E-7-19030 - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 25 мас.%, состоящего из этилцеллюлозы, дибутилсебацината, олеиновой кислоты, гидроокиси аммония и кремния диоксида коллоидного безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 12,2 мг в готовом продукте соответствует 48,8 мг от 25 мас.% дисперсии Surelease® E-7-19030.

^в Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.
д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

1) Раствор связующего вещества был приготовлен путем разбавления дисперсии Surelease®очищенной водой для получения концентрации 15 мас.%.
2) Лакозамид был просеян и перенесен в гранулятор с большим усилием сдвига.

3) Раствор связующего вещества был добавлен к лакозамиду.

4) Смесь была гранулирована.

5) Влажные гранулы были просеяны и перенесены в лотковую сушилку. Гранулы были просушены и просеяны.

6) Гранулы и просеянный магния стеарат были смешаны.

7) Готовая смесь была спрессована в таблетки (овальным пуансоном, 10,4×5,6 мм).

Высвобождение лактозида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
5	8
10	14
15	19
20	23
25	26
30	29
45	37
60	44
90	55
120	64
150	72
180	78
240	88
300	97
360	101
480	103

Пример 26.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 50 г:

Название компонента	Количество
Лактозамид	150,7 мг
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{a, б}	19,6 мг
Магния стеарат	1,7 мг
	172,0 мг

^a Surelease® E-7-19030 - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 25 мас.%, состоящего из этилцеллюлозы, дибутилсебацата, олеиновой кислоты, гидроокиси аммония и кремния диоксида коллоидного безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 19,6 мг в готовом продукте соответствует 78,4 мг от 25 мас.% дисперсии Surelease® E-7-19030.

1) Раствор связующего вещества был подготовлен путем гомогенизации 25 мас.% дисперсии Surelease®.

2) Лактозамид был просеян и перенесен в гранулятор с большим усилием сдвига.

3) Раствор связующего вещества был добавлен к лактозамиду при постоянном перемешивании.

4) Смесь была гранулирована.

5) Влажные гранулы были просеяны и перенесены в лотковую сушилку. Гранулы были просушены и просеяны.

6) Гранулы и просеянный магния стеарат были смешаны.

7) Готовая смесь была спрессована в таблетки (овальным пуансоном, 10,4×5,6 мм).

Высвобождение лактозида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
5	8
10	14
15	18
20	22
25	25
30	28
45	34
60	40
90	50
120	57
150	64
180	70
240	80
300	87
360	93
480	100

Пример 27.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 10 г.

Название компонента	Количество
Лакозамид	133,6 мг
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	35,7 мг
Магния стеарат	1,7 мг
Вода, очищенная ^в	д.к. (95,2 мг)
	171,0 мг

^а Surelease® E-7-19030 - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 25 мас.%, состоящего из этилцеллюлозы, дибутилсебагината, олеиновой кислоты, гидроокиси аммония и кремния диоксида коллоидного безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 35,7 мг в готовом продукте соответствует 142,8 мг от 25 мас.% дисперсии Surelease® E-7-19030.

^в Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

1) Раствор связующего вещества был приготовлен путем разбавления дисперсии Surelease® очищенной водой для получения концентрации 15 мас.%.
2) Лакозамид был просеян и перенесен в гранулятор с большим усилием сдвига.

3) Раствор связующего вещества был добавлен к лакозамиду при постоянном перемешивании.
4) Смесь была гранулирована.

5) Влажные гранулы были просеяны и перенесены в лотковую сушилку. Гранулы были высушены на протяжении 16 ч при температуре около 45°C.

6) Сухие гранулы были просеяны.

7) Гранулы и просеянный магния стеарат были смешаны в емкости для смешивания.

8) Готовая смесь была спрессована в таблетки (овальным пуансоном, 10,4×5,6 мм, радиус выпуклости 5,0 мм).

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
5	7
10	11
15	14
20	17
25	19
30	22
45	27
60	32
90	40
120	47
150	54
180	59
240	68
300	75
360	81
480	90

Пример 28.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 40 г:

Название компонента	Количество
Лакозамид	100,6 мг
Surelease® E-7-19030 компании Colorcon ^{а, б}	13,6 мг
MicroceLac® 100 ^в	57,6 мг
Магния стеарат	1,7 мг
	173,5 мг

^а Surelease® E-7-19030 - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 25 мас.%, состоящего из этилцеллюлозы, дибутилсебацата, олеиновой кислоты, гидроокиси аммония и кремния диоксида коллоидного безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 13,6 мг в готовом продукте соответствует 54,4 мг от 25 мас.% дисперсии Surelease® E-7-19030.

^в MicroceLac® 100 - это высушенная распылением смесь 75 мас.% моногидрата лактозы и 25 мас.% микрокристаллической целлюлозы производства компании Meggle.

1) Этапы 1-5 см. в примере 27.

i. MicroceLac® 100 был просеян (сито 1 мм) и перемещен в емкость для смешивания.

ii. Гранулы и MicroceLac® 100 были смешаны в емкости.

iii. Гранулы, MicroceLac® 100 и просеянный магния стеарат были смешаны в емкости для смешивания.

iv. Готовая смесь была спрессована в таблетки (овальным пуансоном, 10,4×5,6 мм).

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
5	8
10	13
15	17
20	20

25	23
30	26
45	33
60	39
90	50
120	59
150	67
180	73
240	82
300	90
360	95
480	99

Пример 29.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 10 г:

Название компонента	Количество
Лакозамид	138,0 мг
Kollicoat® SR 30 D производства компании BASF ^a , ^b	27,5 мг
Пропиленгликоль	2,8 мг
Магния стеарат	1,7 мг
	170,0 мг

^a Kollicoat® SR 30 D - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 30 мас.%, состоящего из поливинилацетата (27 мас.%), поливинилпирролидона (2,7 мас.%) и лаурилсульфата натрия (0,3 мас.%).

^b Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 27,5 мг соответствует 91,7 мг от 30 мас.% дисперсии Kollicoat® SR 30 D.

1) Пример 29 был подготовлен аналогично примеру 27.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
5	5
10	9
15	12
20	14
25	16
30	18
45	22
60	26
90	31
120	36
150	40
180	44
240	49
300	54
360	59
480	66

Пример 30.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 40 г.

Название компонента	Количество
Лакозамид	98,8 мг
Kollicoat® SR30 D производства компании BASF ^a , ^b	19,7 мг
Пропиленгликоль	2,0 мг
MicroceLac® 100 ^b	47,7 мг
Магния стеарат	1,7 мг
	169,9 мг

^a Kollicoat® SR 30 D - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 30 мас.%, состоящего из поливинилацетата (27 мас.%), поливинилпирролидона (2,7 мас.%) и лаурилсульфата натрия (0,3 мас.%).

^b Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 19,7 мг соответствует 65,7 мг от 30 мас.% дисперсии Kollicoat® SR 30 D.

^b MicroceLac® 100 - это высушенная распылением смесь 75 мас.% моногидрата лактозы и 25 мас.% микрокристаллической целлюлозы производства компании Meggle.

1) Раствор связующего вещества был приготовлен путем добавления пропиленгликоля в дисперсию Kollicoat® SR 30 D при постоянном перемешивании, смесь была гомогенизирована путем постоянного помешивания на протяжении 15 мин.

2) Лакозамид был просеян и перенесен в гранулятор с большим усилием сдвига.

3) Раствор связующего вещества был добавлен к лакозамиду при постоянном перемешивании.

4) Смесь была подвергнута грануляции на протяжении 1-2 мин со скоростью 500 об/мин при установке измельчителя на 2000 об/мин.

5) Влажные гранулы были просеяны и перенесены в лотковую сушилку. Гранулы были высушены на протяжении 18 ч при температуре около 40°C.

6) Сухие гранулы были просеяны и перенесены в емкость для смешивания.

7) Гранулы, просеянный MicroceLac® 100, и просеянный магния стеарат были смешаны в емкости для смешивания.

8) Готовая смесь была спрессована в таблетки (овальным пуансоном, 10,4×5,6 мм).

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
5	6
10	10
15	13
20	16
25	19
30	21
45	26
60	31
90	39
120	47
150	54
180	61
240	71
300	79
360	85
480	95

Пример 31.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 10 г.

Название компонента	Количество
Лакозамид	140,4 мг
Eudragit® RS 30 D производства компании EVONIK Röhm GmbH ^{a, б}	24,9 мг
Триэтилцитрат	5,0 мг
Матния стеарат	1,7 мг
	172,0 мг

^a Eudragit® RS 30 D - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 30,35 мас.%, состоящего из аммонийно-метакрилатного сополимера типа В (30,0 мас.%), сорбиновой кислоты (0,25 мас.%) и гидроксида натрия (0,1 мас.%).

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 35,7 мг соответствует 82,0 мг от 30,35 мас.% дисперсии Eudragit® RS 30 D.

1) Раствор связующего вещества был приготовлен путем добавления триэтилцитрата в дисперсию Eudragit® RS 30 D при постоянном перемешивании, смесь была гомогенизирована путем постоянного помешивания на протяжении 15 мин.

2) Этапы 2-7 аналогичны примеру 27.

3) Готовая смесь была перенесена в таблеточный пресс (Kilian RLS 12) и спрессована в таблетки (овальным пуансоном, 10,4×5,6 мм).

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
5	7
10	11
15	14
20	16
25	18
30	20
45	25
60	29
90	36
120	41
150	45
180	49
240	56
300	61
360	67
480	74

Пример 32.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 40 г.

Название компонента	Количество
Лакозамид	100,3 мг
Eudragit® RS 30 D производства компании EVONIK Röhm GmbH ^{a, б}	17,8 мг
Триэтилцитрат	3,6 мг
MicroseLac® 100 ^в	48,7 мг
Магния стеарат	1,7 мг
	172,1 мг

^a Eudragit® RS 30 D - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 30,35 мас.%, состоящего из аммонийно-метакрилатного сополимера типа В (30,0 мас.%), сорбиновой кислоты (0,25 мас.%) и гидроксида натрия (0,1 мас.%).

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 17,8 мг соответствует 58,6 мг от 30,35 мас.% дисперсии Eudragit® RS 30 D.

^в MicroseLac® 100 - это высушенная распылением смесь 75 мас.% моногидрата лактозы и 25 мас.% микрокристаллической целлюлозы производства компании Meggle.

1) Раствор связующего вещества был приготовлен путем добавления триэтилцитрата в дисперсию Eudragit® RS 30 D при постоянном перемешивании.

2) Этапы 2-8 аналогичны примеру 30.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
5	6
10	11
15	14
20	17
25	20
30	22
45	28
60	34
90	43
120	51
150	58
180	63
240	72
300	78
360	84
480	91

Пример 33 (ксантан - 2,5%).

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	743,8 мг
Ксантановая смола (ксантановая камедь производства компании C.E. Roepel GmbH)	21,3 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	76,5 мг
Коллоидная окись кремния безводная	4,2 мг
Магния стеарат	4,2 мг
	850,0 мг

1) Перед обработкой лакозамид был деагломерирован в центробежной мельнице с кольцевым ситом 2 мм при скорости вращения 6000 об/мин.

2) Лакозамид, микрокристаллическая целлюлоза и ксантановая смола были перенесены в лабораторный смеситель и смешивались при 27 ± 2 об/мин на протяжении 20 мин.

3) Магния стеарат был добавлен в смесь, полученную на предыдущем этапе.

4) Смешивание продолжалось при скорости 9 ± 2 об/мин на протяжении 3 мин.

5) Порошкообразная смесь была уплотнена в роликовом прессе с двумя гладкими роликами. Зазор между роликами неизменно составлял 3 мм. Боковые ролики были использованы в качестве системы уплотнения. Скорость роликов была установлена на 1 об/мин, удельная сила прессования составила 9 кН/см. Полученные ленты подверглись непосредственной грануляции с помощью звездообразного гранулятора с ситом 1 мм.

6) После роликового уплотнения гранулы были перенесены в таблеточный пресс (IMA Pressima) и спрессованы в таблетки (овальным пуансоном, $19,0 \times 9,0$ мм).

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
12	6
24	10
36	14
48	18
60	22
96	33
120	40
180	55
240	69
300	81
360	88
420	95
480	98
540	99
600	98
660	99
720	100

Пример 34 (ксантан - 5%).

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1 кг.

Название компонента	Количество [мг]		
	425 и 500 мг	722,6 и 850 мг	850 и 1000 мг
Лакозамид	425,0	722,6	850,0
Ксантан (ксантановая камедь производства компании С.Е. Roepel GmbH)	25,0	42,5	50,0
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	45,0	76,5	90,0
Коллоидная окись кремния безводная	2,5	4,2	5,0
Магния стеарат	2,5	4,2	5,0
	500,0	850,0	1000,0

1) Производственный процесс: см. пример 33, кроме этапа 6.

2) Этап 6: для производства таблеток были использованы следующие пуансоны:

таблетки 500 мг: а) круглый пуансон: приблизительно 13,0 мм и б) овальный пуансон - $16,0 \times 7,5$ мм;

таблетки 850 мг: овальный пуансон - $19,0 \times 9,0$ мм;

таблетки 1000 мг: овальный пуансон - $19,0 \times 10,2$ мм.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]			
	425 и 500 мг		722,6 и 850 мг	850 и 1000 мг
	(круглый)	(овальный)	(овальный)	(овальный)
12	4	3	4	3
24	7	7	7	6
36	10	10	9	8
48	13	13	12	10
60	14	16	14	11
96	21	22	20	16
120	25	26	24	18
180	35	38	33	26
240	45	50	42	33
300	54	59	51	40
360	62	69	59	48
420	70	77	66	54
480	76	85	73	61
540	83	92	79	68
600	89	96	85	73
660	95	99	90	79
720	98	101	95	84

Пример 35 (ксантан - 10%).

Матричные таблетки с приведенным ниже составом таблетки были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1 кг.

Название компонента	Количество [мг]			
	52 и 65 мг	400 и 500 мг	680,1 и 850 мг	800 и 1000 мг
Лакозамид	52,0	400,0	680,1	800,0
Ксантан (ксантановая камедь производства компании C.E. Roepel GmbH)	6,5	50,0	85,0	100,0
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	5,9	45,0	76,5	90,0
Коллоидная окись кремния безводная	0,3	2,5	4,2	5,0
Магния стеарат	0,3	2,5	4,2	5,0
	65,0	500,0	850,0	1000,0

1) Производственный процесс: см. пример 33, кроме этапа 6.

2) Этап 6: для производства таблеток были использованы следующие пуансоны:

таблетки 65 мг: круглый пуансон - приблизительно 5,0 мм;

таблетки 500 мг: а) круглый пуансон: приблизительно 13,0 мм и б) овальный пуансон - 16,0×7,5 мм;

таблетки 850 мг: овальный пуансон - 19,0×9,0 мм;

таблетки 1000 мг: овальный пуансон - 19,0×10,2 мм.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной далее.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]				
	52 и 65 мг	400 и 500 мг		680,1 и 850 мг	800 и 1000 мг
	(круглый)	(круглый)	(овальный)	(овальный)	(овальный)
12	18	2	2	3	2
24	31	5	5	5	5
36	42	7	8	7	6
48	48	9	10	9	8
60	54	11	12	10	9
96	70	16	17	13	12
120	77	19	20	16	15
180	90	26	27	21	19
240	96	33	33	25	23
300	99	38	39	29	27
360	100	44	45	34	30
420	99	50	49	37	34
480	99	55	54	41	37
540	99	62	60	44	40
600	100	66	65	48	43
660	100	71	71	51	46
720	101	75	75	54	48

Пример 36 (матричная таблетка на основе гранул с НВ).

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены по способу, описанному далее, при размере партии около 2 кг.

Название компонента	Количество		
Сердцевина таблетки:			
Лакозамид	300,0 мг		
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel® K15M CR производства компании Dow)	75,0 мг		
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	84,0 мг		
Гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная)	75,0 мг		
Гидроксипропилцеллюлоза	6,0 мг		
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^а	202,5 мг		
Магния стеарат	7,5 мг		
Вода, очищенная ^б	д.к.		
	750,0 мг		
Пленочное покрытие:	2%	3%	5%
Opadry® Y-1-7000, белая ^в	15,0 мг	22,5 мг	37,5 мг
Вода, очищенная ^б	д.к.		
Всего (таблетка, покрытая пленочной оболочкой)	765,0 мг	772,5 мг	787,5 мг

^а Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^в Opadry Y-1-700 белого цвета - система нефункциональной оболочки на основе гидроксипропиметилцеллюлозы производства компании Colorcon.

1) Чистый раствор связующего вещества был подготовлен путем растворения гидроксипропилцеллюлозы в очищенной воде.

2) Лакозамид, микрокристаллическая целлюлоза и низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза

были перенесены в гранулятор с большим усилием сдвига и перемешаны.

3) Раствор связующего вещества был добавлен в сухую смесь при постоянном помешивании.

4) Смесь была гранулирована.

5) Влажный гранулят был просеян и перенесен в гранулятор с псевдоожиженным слоем. Гранулят высушивался с помощью входного потока воздуха при температуре около 70°C и температуре продукта около 30-50°C, пока содержание воды стало не более 5,0%.

6) Высушенный гранулят был просеян и перенесен в планетарный смеситель.

7) Гранулированная силикатированная микрокристаллическая целлюлоза и гидроксипропиметилцеллюлоза смешивались на протяжении 20 мин.

8) Магния стеарат был добавлен в смесь, полученную на предыдущем этапе, и перемешан.

9) Из готовой окончательной смеси были спрессованы таблетки (овальной формы, 18,5×8,0 мм).

10) После прессования сердцевин таблетки были покрыты в машине дражирования.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]			
	Сердцевина	2%	3%	5%
15	11	10	8	8
45	20	19	16	15
60	24	22	19	18
120	34	33	29	28
240	47	48	43	42
480	66	67	62	62
720	80	81	76	76

Примеры 37-48 касаются матричных таблеток, изготовленных путем сухого гранулирования и прямого прессования.

Пример 37.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 0,5 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	25,00 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Methocel® K100M производства компании DOW)	12,50 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	25,00 мг
Двуокись кремния коллоидная безводная	0,03 мг
	62,53 мг

1) Лакозамид и двуокись кремния коллоидная безводная были смешаны и просеяны.

2) Микрокристаллическая целлюлоза (тип 102) была добавлена в предварительно полученную смесь лакозамида и двуокиси кремния коллоидной безводной.

3) Смесь была перемешана и уплотнена в таблеточном прессе.

4) Таблетки были разбиты на гранулы путем пропускания их через сито 0,8 мм.

5) К гранулам была добавлена гидроксипропиметилцеллюлоза.

6) Гранулы и гидроксипропиметилцеллюлоза были перемешаны.

7) Из готовой окончательной смеси были спрессованы таблетки (круглые, приблизительно 5,0 мм).

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	14	
45	29	
60	34	33
120	50	50
240	73	74
480	95	97
720	98	100

Пример 38.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,0 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	600,00 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel® K100M производства компании DOW)	18,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	300,0 мг
Двуокись кремния коллоидная безводная	5,0 мг
Магния стеарат	94,0 мг
	1017,0 мг

1) Лакозамид, двуокись кремния коллоидная безводная, микрокристаллическая целлюлоза (тип 102) и гидроксипропилметилцеллюлоза были просеяны.

2) Смесь была перемешана.

3) Магния стеарат был добавлен в смесь, полученную на предыдущем этапе, и перемешан.

4) Смесь была уплотнена, и полосы были разбиты на гранулы путем пропускания через сито 1,0 мм.

5) Гранулы были спрессованы в таблетки (овальной формы, 18,5×8,6 мм).

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	6	6
45	12	12
60	14	15
120	22	22
240	33	34
480	47	49
720	56	57

Пример 39.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,0 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	600,00 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel® K100M производства компании DOW)	30,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	300,0 мг
Двуокись кремния коллоидная безводная	5,0 мг
Магния стеарат	94,0 мг
	1029,0 мг

1) Производственный процесс: см. пример 38.

2) Этап 5: для производства таблеток были использованы пуансоны, перечисленные ниже:
овальный - 19,0×10,2 мм.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	6	6
45	13	14
60	16	17
120	26	27
240	39	41
480	54	55
720	63	64

Пример 40.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 0,5 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	300,00 мг
Kollidon® SR производства компании BASF	180,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	119,4 мг
Двуокись кремния коллоидная безводная	0,6 мг
Магния стеарат	3,0 мг
	603,0 мг

а. Kollidon® SR - это физическая смесь поливинилацетата 80%, поливинилпирролидона 19%, лаурилсульфата натрия 0,8% и двуокиси кремния коллоидной безводной 0,2%.

1) Лакозамид и двуокись кремния коллоидная безводная были смешаны и просеяны.

2) Микрокристаллическая целлюлоза (тип 102) была добавлена в предварительно полученную смесь лакозамида и двуокиси кремния коллоидной безводной.

3) Смесь была перемешана, уплотнена, и полосы были разбиты на гранулы путем пропускания через сито 1,0 мм.

4) Kollidon® SR was был добавлен в гранулы; гранулы и Kollidon® SR были перемешаны.

5) Магния стеарат был добавлен в смесь, полученную на предыдущем этапе, которая была затем перемешана.

6) Из готовой окончательной смеси были спрессованы таблетки (овальной формы, 16,3×7,6 мм).

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	11	11
45	19	20
60	22	23
120	33	34
240	47	49
480	67	70
720	80	84

Пример 41.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 0,5 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	300,00 мг
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel® EF производства компании Ashland Aqualon)	90,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	150,0 мг
Двуокись кремния коллоидная безводная	0,6 мг
Магния стеарат	3,0 мг
	543,5 мг

1) Лакозамид, двуокись кремния коллоидная безводная, микрокристаллическая целлюлоза (тип 102) и гидроксипропилцеллюлоза были просеяны и перемешаны.

2) Магния стеарат был добавлен в смесь, полученную на предыдущем этапе, и перемешан.

3) Смесь была уплотнена, и полосы были разбиты на гранулы путем пропускания через сито 1,0 мм.

4) Гранулы были спрессованы в таблетки (овальной формы, 16,3×7,6 мм).

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	10	12
45	19	28
60	23	35
120	36	56
240	54	83
480	89	101
720	100	100

Пример 42.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 0,5 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	25,00 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel® K100M производства компании DOW)	12,50 мг
Двуокись кремния коллоидная безводная	0,05 мг
	37,55 мг

11) Производственный процесс: см. пример 37.

12) Этап 7: для производства таблеток были использованы пуансоны, перечисленные ниже: круглый - приблизительно 4,0 мм.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	13	н/о
45	25	н/о
60	30	29
120	46	46
240	71	71
480	98	96
720	101	99

Пример 43.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 0,5 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	50,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Benecel® K1500LV-PH производства компании Ashland Aqualon)	10,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	39,0 мг
Магния стеарат	1,0 мг
	100,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

- 1) Лакозамид и силикатированная микрокристаллическая целлюлоза были перемешаны.
- 2) Гидроксипропиметилцеллюлоза была добавлена в предварительно полученную смесь лакозамида и силикатированной микрокристаллической целлюлозы, после чего перемешана.
- 3) Магния стеарат был добавлен в смесь, полученную на предыдущем этапе, и затем перемешан.
- 4) Смесь была уплотнена, и полосы были разбиты на гранулы путем пропускания через сито 1,0 мм.
- 5) Гранулы были спрессованы в таблетки (круглые приблизительно 6,5 мм).

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	18	18
45	37	35
60	45	43
120	68	63
240	94	83
480	101	97
720	101	100

Пример 44.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 0,5 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	50,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Benecel® K750 LV-PH производства компании Ashland Aqualon)	10,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	39,0 мг
Магния стеарат	1,0 мг
	100,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

1) Производственный процесс: см. пример 43 Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	16	16
45	34	35
60	41	43
120	65	69
240	93	96
480	100	99
720	100	99

Пример 45.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,0 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	300,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Benecel® K750 LV-PH производства компании Ashland Aqualon)	90,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	304,0 мг
Магния стеарат	6,0 мг
	700,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

1) Лакозамид, гидроксипропиметилцеллюлоза и силикатированная микрокристаллическая целлюлоза были перемешаны.

2) Магния стеарат был добавлен в смесь.

3) Смесь была перемешана и уплотнена.

4) Полосы были разбиты на гранулы путем пропускания через сито 1,0 мм.

5) Гранулы были спрессованы в таблетки (овальный пуансон, 18,5×8,0 мм).

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	14	15
45	24	25
60	27	29
120	39	43
240	59	66
480	86	94
720	98	100

Пример 46.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,0 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	300,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Benecel® K750 LV-PH производства компании Ashland Aqualon)	60,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	334,0 мг
Магния стеарат	6,0 мг
	700,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

1) Производственный процесс: см. пример 44. Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	26	32
45	44	48
60	50	53
120	65	67
240	83	85
480	97	99
720	99	100

Пример 47.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 0,5 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	300,0 мг
Прежелатинизированный крахмал (Swelstar® MX-1 производства компании Asahi KASEI)	60,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	150,0 мг
Двуокись кремния коллоидная безводная	3,0 мг
Магния стеарат	0,5 мг
	513,5 мг

1) Лакозамид, микрокристаллическая целлюлоза (тип 102), прежелатинизированный крахмал и двуокись кремния коллоидная безводная были смешаны и просеяны.

2) Смесь перемешивалась на протяжении 10 мин со скоростью 1 в смесителе и уплотнена в роликовом прессе.

3) Полосы были разбиты на гранулы путем пропускания через сито 0,8 мм.

4) Гранулы были перенесены в таблеточный пресс и спрессованы в таблетки (овальные, 16,3×7,6 мм).

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	10	10
45	18	18
60	21	21
120	31	31
240	55	57
480	81	85
720	92	97

Пример 48.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 0,5 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	50,0 мг
Дибегенат глицерина (Compritrol® 888 АТО производства компании Gattefossé)	48,0 мг
Высушенная распылением лактоза	94,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 102)	47,0 мг
Магния стеарат	1,0 мг
	240,0 мг

1) Лакозамид, микрокристаллическая целлюлоза и высушенная распылением лактоза были переме-

шаны.

2) Дибегенат глицерина был добавлен в предварительно полученную смесь и перемешан.

3) Магния стеарат был добавлен в смесь и перемешан.

4) Из готовой смеси были спрессованы таблетки (круглые, приблизительно 8,0 мм).

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
60	29	29
120	41	41
240	58	57
480	76	75
720	87	87

Пример 49 (Погружение в расплав).

Капсулы с приведенным ниже составом были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,0 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	50,0 мг
Глицерилпальмитостеарат (Precirol® ATO 5 производства компании Gattefossé)	9,0 мг
	59,0 мг

1) Лакозамид и глицерилпальмитостеарат были перемешаны.

2) Смесь была разогрета до 60°C и перемешана для получения гомогенной и однородной дисперсии лакозамида в глицерилпальмитостеарате.

3) Капсулы были заполнены горячей дисперсией лакозамида и глицерилпальмитостеарата.

4) Заполненные капсулы были охлаждены до комнатной температуры и впоследствии закупорены.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]
	50 об./мин.
0	0
15	12
45	29
60	34
120	50
240	93
480	100
720	101

Пример 50.

Матричные таблетки с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,0 кг.

Название компонента	Количество
Лакозамид	5,0 мг
Гидроксипропиметилцеллюлоза (Benecel® K750 LV-PH производства компании Ashland Aqualon)	3,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	6,9 мг
Магния стеарат	0,1 мг
	15,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

1) Лакозамид, гидроксипропиметилцеллюлоза и силикатированная микрокристаллическая целлюлоза были перемешаны.

- 2) Магния стеарат был добавлен в смесь.
- 3) Смесь была перемешана и уплотнена.
- 4) Полосы были разбиты на гранулы путем пропускания через сито 1,0 мм.
- 5) Гранулы были спрессованы в таблетки (круглые приблизительно 2,5 мм).
- 6) Капсулы были заполнены таблетками для получения дозы 50 мг в капсуле.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]	
	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0
15	16	14
45	37	35
60	45	44
120	65	67
240	72	72
480	71	72
720	71	71

Примеры 51-52 касаются таблеток с функциональной оболочкой.

Пример 51.

Таблетки в пленочной оболочке с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,2 кг.

Название компонента		Количество
Сердцевина таблетки:		
Лакозамид		50,0 мг
Целлюлоза, микрокристаллическая (тип 101)		14,0 мг
Повидон (тип K30)		5,0 мг
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^а		47,3 мг
Магния стеарат		1,0 мг
Вода, очищенная ^б		д.к. (200 мг)
		117,3 мг
Пленочное покрытие:	2%	4%
Eudragit® NE 40 D производства компании EVONIK Röhm GmbH ^{в, г}	1,1 мг	2,2 мг
Тальк	1,1 мг	2,3 мг
Двуокись кремния коллоидная безводная	0,1 мг	0,2 мг
Вода, очищенная ^б	д.к.	д.к.
	2,3 мг	4,7 мг
Всего (таблетка, покрытая пленочной оболочкой):	119,6 мг	122,0 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^в Eudragit® NE 40 D - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 40,0 мас.%, состоящего из нейтрального этилакрилатного/метилметакрилатного сополимера (2:1) (38,0 мас.%) и ноноксинола 100 (2,0 мас.%).

^г Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 1,1 мг, 1,6 мг и 2,2 мг соответствуют 2,8, 4,0 и 5,5 мг от 40 мас.% дисперсии Eudragit® NE 40 D.

- 1) Раствор связующего вещества был подготовлен путем растворения повидона в очищенной воде.
- 2) Лакозамид, микрокристаллическая целлюлоза и силикатированная микрокристаллическая цел-

люлоза были перенесены в гранулятор с большим усилием сдвига и смешаны.

3) Раствор связующего вещества был добавлен в сухую смесь при постоянном помешивании.

4) Смесь была гранулирована.

5) Влажный гранулят был перенесен в лотковую сушилку и сушился при температуре 40°C на протяжении 16 ч.

6) Сухой гранулят был просеян и перенесен в гранулятор с большим усилием сдвига.

7) Магния стеарат и гранулы с предыдущего этапа были перемешаны.

8) Из готовой окончательной смеси были спрессованы таблетки (круглые, приблизительно 5,0 мм).

9) Дисперсия для оболочки была подготовлена путем рассеивания талька в очищенной воде. Eu-dragit® NE40D и двуокись кремния коллоидная безводная были добавлены и перемешаны до получения однородной дисперсии.

10) Суспензия для покрытия наносится на таблетки в системе дражирования до достижения целевой массы.

Высвобождение лакозамида in vitro было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]			
	2%		4%	
	50 об./мин.	75 об./мин.	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0	0	0
15	0	0	0	0
45	7	15	4	8
60	14	24	8	15
120	39	53	23	38
240	68	78	46	65
480	89	92	68	86
720	93	94	79	93

Пример 54.

Таблетки в пленочной оболочке с приведенным ниже составом на таблетку были изготовлены в соответствии со способом, описанным далее, при размере партии около 1,2 кг.

Название компонента	Количество	
Сердцевина таблетки:		
Лакозамид	50,0 мг	
Гидроксипропилцеллюлоза	1,3 мг	
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза ^a	42,0 мг	
Магния стеарат	0,5 мг	
Вода, очищенная ^б	д.к. (55 мг)	
	93,8 мг	
Пленочное покрытие:		
	2%	3%
Kollicoat® SR 30 D производства компании BASF ^{в, г}	1,7 мг	2,5 мг
Пропиленгликоль	0,2 мг	0,3 мг
Вода, очищенная ^б	д.к.	д.к.
	1,9 мг	2,8 мг
Всего (таблетка, покрытая пленочной оболочкой):	95,7 мг	96,6 мг

^a Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, содержащая 98% целлюлозы с микрокристаллической структурой и 2% кремния диоксида коллоидного, безводного.

^б Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте.

д.к.=quantum satis, в достаточном количестве.

^в Kollicoat® SR 30 D - это водная дисперсия с содержанием твердого вещества 30 мас.%, состоящего из поливинилацетата (27 мас.%), поливинилпирролидона (2,7 мас.%) и лаурилсульфата натрия (0,3 мас.%).

^г Вода испаряется во время процесса и отсутствует в готовом продукте, 1,7 и 2,5 мг соответствуют 5,7 и 8,3 мг от 30 мас.% дисперсии Kollicoat® SR 30 D.

- 1) Чистый раствор связующего вещества был подготовлен путем растворения гидроксипропилцеллюлозы в очищенной воде.
- 2) Лакозамид, микрокристаллическая целлюлоза и силикатированная микрокристаллическая целлюлоза были перенесены в гранулятор с большим усилием сдвига и смешаны.
- 3) Раствор связующего вещества был добавлен в сухую смесь при постоянном помешивании.
- 4) Смесь была гранулирована.
- 5) Влажный гранулят был перенесен в лотковую сушилку и сушился при температуре 40°C на протяжении 16 ч. Сухой гранулят был просеян и перенесен в гранулятор с большим усилием сдвига.
- 6) Магния стеарат и гранулы с предыдущего этапа были перемешаны.
- 7) Из готовой окончательной смеси были спрессованы таблетки (круглые, приблизительно 5,0 мм).
- 8) Дисперсия для оболочки была подготовлена путем рассеивания Kollicoat® SR30 D и пропиленгликоля в очищенной воде, после чего смесь была размешана до получения гомогенной дисперсии.
- 9) Суспензия для покрытия наносится на таблетки в системе дражирования до достижения целевой массы.

Высвобождение лакозамида *in vitro* было измерено в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин и 75 об/мин; результаты измерения представлены в таблице, приведенной ниже.

Время [мин.]	Общий высвобожденный объем активного вещества [%]			
	2%		3%	
	50 об./мин.	75 об./мин.	50 об./мин.	75 об./мин.
0	0	0	0	0
15	3	3	1	1
45	7	7	3	5
60	11	9	4	7
120	34	36	8	22
240	69	69	38	51
480	94	91	69	78
720	100	97	85	92

Пример 53.

Производство полиморфной формы лакозамида (I).

Взвесь неочищенного лакозамида в этилацетате (10 объемов) была нагрета с обратным холодильником, затравлена с формой лакозамида (I) и медленно охлаждена до комнатной температуры, что позволяет получить в значительной степени зрительно чистый лакозамид в кристаллическом виде (I).

Пример 54.

Фармакокинетическое (ФК)-фармакодинамическое (ФД) моделирование частоты припадков у пациентов, страдающих парциальными припадками

Введение и цели.

В данном отчете описаны цели, способы, предположения и результаты фармакокинетического (ФК)-фармакодинамического (ФД) моделирования частоты припадков у пациентов, страдающих парциальными припадками со вторичной генерализацией или без нее, которые получают дополнительную терапию с использованием дополнительного лакозамида (ЛКМ, также именуемый как SPM 927, ранее именуемый как харкосерид).

Цель анализа ФК-ФД состояла в том, чтобы провести оценку и описать корреляцию между концентрацией ЛКМ в плазме во времени (параметр ФК) и сокращением количества припадков в сутки во времени (параметр ФД) на основании совокупности данных, полученных в ходе предыдущих клинических исследований с участием людей.

Результаты данного моделирования ФК-ФД призваны обеспечить наличие подтверждающей информации о диапазоне терапевтических доз ЛКМ.

Результаты моделирования ФК-ФД.

Оценка результатов моделирования ФК-ФД была проведена на основании модели E_{\max} .

Модель ФК-ФД E_{\max} .

В табл. 8 ниже подытожены результаты моделирования ФК-ФД с помощью модели E_{\max} .

Таблица 8

Результаты ФК-ФД по модели E_{\max} (N=615 пациентов)

Показатель	Арифметическое среднее (SD)	Медианный	Диапазон	1 ^{-й} , 3 ^{-й} квантиль
AUC50 ^a [мкг/мл*ч]	35,9 (185,6)	1,05	0-3998	0, 27, 27
E_{\max} [%]	71,0 (30,0)	77,0	0,06-100	47, 7, 100

^a AUC50=значение AUC, необходимое для достижения половины максимального эффекта.

Источник данных: приложение 9 (часть 2).

Арифметическое среднее AUC_{50} было определено как 35,9 мкг/мл·ч при высокой переменности (диапазон: 0-3998 мкг/мл·ч).

На фиг. 7 показана корреляция между ожидаемыми и измеренными значениями изменений в частоте припадков для всех данных, использованных при моделировании ФК-ФД в модели E_{max} .

Резюме для модели ФК-ФД E_{max} .

Максимальный предполагаемый эффект после приема ЛКМ (E_{max}) составил по оценкам 71% сокращения частоты припадков. Среднее значение AUC_{50} (т.е. равновесное значение AUC для достижения половины максимального снижения частоты парциальных припадков) предположительно составило 35,9 мкг/мл·ч. Это значение AUC соответствует значению AUC, достигаемому у пациентов путем назначения дозы ЛКМ около 110 мг 2 раза/сутки, предназначенной для среднестатистического пациента с объемом распределения (V_d) 50 л и k_e 0,06 ч⁻¹ (в соответствии с терминальным периодом полувыведения около 12 ч).

Чтобы обеспечить сокращение частоты припадков в сутки на 46%, что соответствует 65% максимального эффекта, необходимо получить значение AUC 67 мкг/мл·ч (в соответствии со средней дозой ЛКМ 200 мг 2 раза/сутки для среднестатистического пациента), в то время как значение AUC 100 мкг/мл·ч (в соответствии со средней дозой ЛКМ 300 мг 2 раза/сутки для среднестатистического пациента) нужно, чтобы сократить количество парциальных припадков в сутки на 52%, что соответствует 74% максимального эффекта.

Достижимый эффект ФД (сокращение в % количества припадков в сутки) по отношению к значению AUC, необходимому для такого эффекта, и соответствующие дозы (для получения этих значений AUC) подытожены в табл. 9 ниже.

Таблица 9

Достижимое сокращение количества припадков в сутки (%) по отношению к $AUC_{\tau,ss}$ и суточной дозе лакозамида (на основании результатов модели E_{max})^a

Сокращение количества припадков в сутки, E(AUC) % от исходного уровня	Сокращение количества припадков в сутки, E(AUC) % от E_{max}	Соответствующее значение $AUC_{\tau,ss}$	Суточная доза для обеспечения соответствующего значения $AUC_{\tau,ss}$ ^б
22,5	31,7	16,7 мкг/мл*ч	50 мг 2 р./сутки
34,2	48,1	33,3 мкг/мл*ч	100 мг 2 р/д
35,1	50	35,9 мкг/мл*ч	110 мг 2 р./сутки
41,3	58,2	50 мкг/мл*ч	150 мг 2 р./сутки
46,1	65,0	66,7 мкг/мл*ч	200 мг 2 р./сутки
49,6	69,9	83,3 мкг/мл*ч	250 мг 2 р./сутки
52,2	73,6	100 мкг/мл*ч	300 мг 2 р./сутки

2 р./сутки=2 раза в сутки.

^a Вычислено на основании результатов модели E_{max} в соответствии с уравнением, приведенным в пункте 2.5.5.2.

$E(AUC)$ =сокращение в % количества припадков у пациента в сутки как функция AUC.

^б Суточная доза лакозамида, необходимая для пациента с V_d (объемом распределения) 50 л и k_e (константа скорости выведения) 0,06 ч⁻¹; приблизительный расчет дозы проведен по уравнению $Dose=AUC_{\tau,ss}/V_d \times k_e$.

На фиг. 8 продемонстрировано достижимое сокращение в % количества припадков в сутки по отношению к максимальному эффекту и в % от исходного уровня частоты по отношению к дозе.

Рассмотрение результатов.

В настоящем отчете надлежащим способом для характеристики среднего количества припадков в сутки была признана линейная регрессия суммарного количества припадков в сутки по каждому визиту в ходе исходного уровня, титрования и поддерживающего лечения. Наклон линейной регрессии соответствует среднему количеству припадков в сутки.

На первом этапе была продемонстрирована применимость разработанных уравнений для приближения к $AUC_{\tau,ss}$, параметру ФК, имеющему особое значение для данной оценки ФК-ФД.

Исходя из относительной разницы отдельных наклонов на этапе титрования и поддерживающего лечения по сравнению с наклоном исходного уровня и приближенного $AUC_{\tau,ss,m}$, оценка ФК-ФД была проведена с использованием линейной модели, модели E_{max} и модели E_{max} 100. Все 3 модели позволили получить результаты параметров модели с весьма высокой переменностью. Наконец, модель E_{max} продемонстрировала наиболее низкую взвешенную сумму квадратов и поэтому была выбрана как наиболее

соответствующая модель ФК-ФД для описания данных. В результате применения модели E_{\max} среднее значение параметра AUC_{50} составило 35,9 мкг/мл·ч, а средний максимальный эффект (E_{\max}) показал сокращение частоты припадков на 71% от исходного уровня. Значение AUC_{50} определяется как $AUC_{\tau,ss}$, необходимое для достижения 50% от максимального эффекта (сокращения количества припадков) у пациентов. Это значение $AUC_{\tau,ss}$ соответствует значению AUC, получаемому у пациентов путем назначения дозы ЛКМ около 110 мг 2 раза/сутки, предназначенной для среднестатистического пациента с объемом распределения 50 л и k_e 0,06 ч⁻¹ (в соответствии с периодом полувыведения около 12 ч).

Исходя из текущих результатов модели E_{\max} , можно спрогнозировать, что значение $AUC_{\tau,ss}$ 67 мкг/мл·ч (соответствующее средней дозе ЛКМ 200 мг 2 раза/сутки для среднестатистического пациента) будет необходимым для сокращения количества припадков в сутки на 46%, что соответствует снижению максимального эффекта на 65%, при этом значение $AUC_{\tau,ss}$ 100 мкг/мл·ч (соответствующее средней дозе ЛКМ 300 мг 2 раза/сутки для среднестатистического пациента) будет необходимым для сокращения количества припадков в сутки на 52%, что соответствует снижению максимального эффекта на 74%.

Эти результаты подтверждают терапевтический диапазон доз ЛКМ (200-600 мг/сутки), которые продемонстрировали эффективность в снижении частоты парциальных припадков.

В интерпретации текущих результатов модели ФК-ФД необходимо учитывать высокую переменность параметра ФД. В популяции исследования частота припадков в сутки колеблется в весьма широком диапазоне: например, у некоторых пациентов наблюдается 0,1 припадков в сутки, тогда как у других - свыше 20 припадков в сутки. С учетом этого широкий диапазон значений параметров AUC_{50} и E_{\max} не стал неожиданностью.

Пример дает возможность предположить нижеследующее.

Все протестированные модели ФК-ФД (линейная модель, модель E_{\max} , модель E_{\max} 100) позволили получить результаты параметров моделей с очень высокой переменностью. Модель E_{\max} продемонстрировала наименьшую взвешенную сумму квадратов и поэтому была определена как наиболее соответствующая модель ФК-ФД для описания взаимосвязи между AUC и изменением частоты припадков.

В результате применения модели E_{\max} было установлено значение 35,9 мкг/мл·ч для AUC_{50} (т.е. значение $AUC_{\tau,ss}$, необходимое для сокращения частоты парциальных припадков на 35%, что соответствует снижению максимального эффекта на 50%). Это значение $AUC_{\tau,ss}$ соответствует значению $AUC_{\tau,ss}$, получаемому у пациентов путем назначения дозы ЛКМ около 110 мг 2 раза/сутки, предназначенной для среднестатистического пациента с объемом распределения 50 л и k_e 0,06 ч⁻¹ (что соответствует периоду полувыведения около 12 ч).

Исходя из текущих результатов модели E_{\max} , можно спрогнозировать, что значение $AUC_{\tau,ss}$ 67 мкг/мл·ч (соответствующее средней дозе ЛКМ 200 мг 2 раза/сутки для среднестатистического пациента) будет необходимым для сокращения количества припадков в сутки на 46%, что соответствует снижению максимального эффекта на 65%, при этом значение $AUC_{\tau,ss}$ 100 мкг/мл·ч (соответствующее средней дозе ЛКМ 300 мг 2 раза/сутки для среднестатистического пациента) будет необходимым для сокращения количества припадков в сутки на 52%, что соответствует снижению максимального эффекта на 74%.

Текущие результаты ФК-ФД говорят в пользу терапевтического диапазона доз ЛКМ (200-600 мг/сутки), который был признан эффективным в качестве дополнительного лечения для снижения частоты парциальных припадков.

Пример 55 (симуляция профиля нежелательных явлений после приема лекарственной формы лакозамида с МВ один раз в сутки).

На основании результатов, полученных в ходе (а) клинического исследования ("исследование 640"), посвященного изучению нежелательных явлений (НЯ) и увеличению интервалов 40 после приема лекарственной формы лакозамида с немедленным высвобождением, и (б) исследования ФК фазы I после приема лекарственной формы лакозамида с МВ (пример 2), нежелательные явления, а также интервалы 40 после приема лекарственной формы 400 мг с МВ один раз в сутки были смоделированы следующим образом.

А. Основные использованные параметры.

Параметры популяции с применением объединенного анализа ФК по двум клиническим исследованиям (исследование 640 и пример 2).

Симуляция исследования с 4 группами, по 54 пациента в группе, 6 дней дозирования;

Плацебо:

200 мг с МВ 1 раз/сутки;

400 мг с МВ 1 раз/сутки;

200 мг с НВ 2 раза/сутки (400 мг/сутки).

Период полуабсорбции и биологическая доступность при межиндивидуальной вариабельности для препарата с МВ в ходе фазы I исследования в примере 2 были использованы для двух групп лечения препаратом с МВ.

Период полуабсорбции при межиндивидуальной вариабельности для препарата с НВ в исследовании 640 и примере 2 был использован для группы лечения препаратом с НВ;

1 день предварительного лечения, 6 дней дозирования (без повышения дозы), 2 дня вымывания, концентрация ежечасно.

В. Симуляция НЯ и профилей интервалов 40.

Смоделированные концентрации были использованы для моделирования 100 новых исследований с использованием интервала 40 и окончательной ФК-ФД модели НЯ.

Сначала следует рассчитать максимальное изменение по сравнению с исходным уровнем для каждого пациента.

Потом необходимо рассчитать ожидаемое среднее максимальное изменение для пациентов, получающих лечение в рамках исследования, и изучить распределение среднего максимального изменения для разных симулированных исследований.

Следует рассчитать ожидаемую частоту АВ блокады первой степени (интервал ЧО > 209 мс) для всех симулированных пациентов.

Необходимо рассчитать ожидаемое количество пациентов с увеличением больше 10% по сравнению с исходным уровнем для всех симулированных пациентов.

Временной профиль среднего для всех исследований количества НЯ или частоты НЯ (%) (на каждое исследование).

Распределение по всем исследованиям количества пациентов с НЯ (на каждое исследование).

Распределение по всем исследованиям общего количества часов с НЯ (на каждое исследование).

С. Результаты моделирования.

(i) Несколько меньшее увеличение интервала 40 предполагается в случае назначения 400 мг с МВ 1 р./сутки по сравнению с 200 мг с НВ 2 раза/сутки (6,4 мс и 7,7 мс).

(ii) Ожидаемое количество пациентов, у которых увеличение интервала 40 превысит 10%, на 50% выше в группе лечения препаратом с НВ 2 раза/сутки, чем в группе лечения препаратом 400 мг с МВ 1 р./сутки (11,96 и 8,11).

(iii) Различия в профилях НЯ "тошнота" при применении лекарственных форм 400 мг с МВ 1 раз/сутки и 200 мг с НВ 2 раза/сутки выражены менее сильно, но все же наблюдаются: различие в частоте НЯ обусловлено более высокими пиками НВ.

(iv) Профиль НЯ "головокружение" и итоговые меры для устранения головокружения приводят к спаду максимальных случаев на 12% во время приема 200 мг с НВ 2 раза/сутки и на 8% во время приема 400 мг 1 раз/сутки.

Меньшая часть различий объясняется различием в биологической доступности, но основная часть эффекта зависит от различий в пиковых концентрациях.

Пункты, приведенные ниже, являются иллюстративной и неограничивающей частью изобретения.

1. Твердая лекарственная форма лакозамида с контролируемым высвобождением для приема перорально содержит лакозамид и вещество для замедления высвобождения лакозамида, при этом:

(а) около 8,5-41 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 1 ч;

(b) около 15-64 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 2 ч; и/или

(с) около 28-88 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 4 ч, в этом случае высвобождение лакозамида *in vitro* измеряется в соответствии со способом USP (издание 24) <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. НСl при 75 об/мин.

2. Лекарственная форма в соответствии с п. 1:

(а) при этом около 9,5-26 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 1 ч;

(b) около 18-45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 2 ч; и/или

(с) при этом около 33-70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 4 ч.

3. В лекарственной форме, предусмотренной п.1 или 2, содержание лакозамида составляет 20-95, 30-50 или 50-95 мас.%.

4. В лекарственной форме, предусмотренной любым из пунктов, приведенных выше, однократная доза включает около 50-1000 мг лакозамида, предпочтительно 200-800 мг лакозамида или еще предпочтительнее около 300-600 мг лакозамида.

5. Лекарственная форма, предусмотренная любым из пунктов, приведенных выше, предназначена для приема один раз в сутки, при этом предпочтительный интервал введения составляет около 24 ч.

6. Твердая лекарственная форма лакозамида с контролируемым высвобождением для перорального приема, в состав которой входит лакозамид и вещество для замедления высвобождения лакозамида, при этом высвобождение лакозамида из этой лекарственной формы с контролируемым высвобождением происходит в количестве, обеспечивающем константу скорости всасывания k_a лакозамида *in vivo* около 0,1-0,5/ч.

7. Лекарственная форма, указанная в одном из предшествующих пунктов, предусматривает константу скорости всасывания k_a лакозамида *in vivo* около 0,1-0,3/ч.

8. Лекарственная форма, указанная в п.7, согласно которому высвобождение лакозамида из лекарственной формы происходит при константе скорости растворения K_{diss} около 0,1-0,3/ч при условии измерения высвобождения лакозамида *in vitro* в соответствии со способом USP (издание 24), способ <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин.

9. Лекарственная форма, указанная в п.8, согласно которому константа скорости растворения K_{diss} составляет около 0,1-0,2/ч.

10. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов, приведенных выше, согласно которым время после введения, нужное для достижения максимальной равновесной концентрации ($T_{max,ss}$) лакозамида в плазме после многократного приема один раз в сутки, составляет примерно от 4 до 10 ч, предпочтительно от 5 до 9 ч.

11. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов, приведенных выше, согласно которым состав подбирается с тем, чтобы обеспечивать равновесное колебание между максимальной и минимальной концентрациями (КММ) менее 70%, где $KMM = (C_{max,ss} - C_{min,ss}) / AUC_{tau}$, причем $C_{max,ss}$ - это максимальная концентрация лакозамида в плазме в равновесном состоянии, $C_{min,ss}$ - минимальная концентрация лакозамида в плазме в равновесном состоянии после приема внутрь, а $AUC_{tau,ss}$ - площадь под фармакокинетической кривой для интервала дозирования tau в равновесном состоянии, причем интервал дозирования tau составляет 24 ч.

12. Лекарственная форма, указанная в п.10, согласно которому КММ составляет менее 55% или даже менее 45%.

13. Лекарственная форма, указанная в одном из пунктов, приведенных выше, согласно которому $C_{max,ss,norm}$ в равновесном состоянии после многократного приема один раз в сутки находится в пределах 0,016-0,0215 мкг/мл/мг, а $C_{min,ss,norm}$ - в пределах 0,01-0,014 мкг/мл/мг для пациентов со средним объемом распределения 50 л.

14. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов, приведенных выше, применяемая для профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения заболевания центральной нервной системы.

15. Лекарственная форма, указанная в п.14, согласно которому заболевание выбирается из боли, эпилепсии, нарушений, связанных с эпилептическими припадками, эссенциального тремора, биполярного расстройства, шизофрении, синдрома навязчивых состояний, дискинезии или расстройств, связанных с чрезмерной возбудимостью.

16. Лекарственная форма, указанная в п.15, согласно которому заболевание выбирается из эпилепсии, нарушений, связанных с эпилептическими припадками, эссенциального тремора и биполярного расстройства.

17. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов, приведенных выше, применяемая для профилактики эпилептических припадков и/или лечения эпилепсии.

18. Лекарственная форма, которая применяется в соответствии с любым из пунктов, приведенных выше, согласно которым частота побочных эффектов снижена по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением, содержащей такое же количество лакозамида и высвобождающей свыше 80% лакозамида в первые 30 мин при условии измерения в соответствии со способом USP (издание 24), способ <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

19. Лекарственная форма, которая применяется в соответствии с любым из пунктов, приведенных выше, согласно которым частота припадков снижена по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением, содержащей такое же количество лакозамида и высвобождающей свыше 80% лакозамида в первые 30 мин при условии измерения в соответствии со способом USP (издание 24), способ <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

20. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов, приведенных выше, применяемая для профилактики эпилептических припадков и/или лечения эпилепсии путем перорального приема один раз в сутки с интервалом дозирования tau около 24 ч.

21. Лекарственная форма, указанная в любом из предшествующих пунктов, согласно которым разовая единица дозирования содержит минимум 400 мг лакозамида.

22. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов, приведенных выше, поставляется в виде твердой лекарственной формы для перорального применения, предпочтительно в виде таблеток с функциональной оболочкой, таблеток с нефункциональной оболочкой, капсул, минитаблеток, микросфер и гранул.

23. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов, приведенных выше, поставляется в виде твердой лекарственной формы для перорального применения, выбранной из матричных таблеток, таблеток с функциональной оболочкой и гранул в оболочке.

24. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов, приведенных выше, содержит лакозамид в качестве активного вещества и минимум одно вещество для замедления высвобождения лакозамида *in vitro* из указанной лекарственной формы по сравнению с лекарственной формой лакозамида с немедленным высвобождением.

25. Лекарственная форма, указанная в п.24, состоит из матрицы, содержащей лакозамид, причем она также содержит минимум одно вещество для замедления матрицы.

26. Лекарственная форма, указанная в п.25, согласно которому минимум одно вещество для замедления матрицы - это гидрофильный полимерный материал с вязкостью 2000-200000 мПа·с в 2%-м водном растворе при 20°C, предпочтительно с вязкостью 10000-150000 мПа·с в 2%-м водном растворе при 20°C.

27. Лекарственная форма, указанная в п.26, согласно которому минимум один гидрофильный полимер выбирается из группы смол, производных целлюлозы, простых эфиров целлюлозы, сложных эфиров целлюлозы, материалов белкового происхождения, полисахаридов, крахмала, производных крахмала, производных винилацетата, производных винилпирролидона, полиэтиленгликолей, предпочтительно выбирается из группы полоксамеров, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливиниловых спиртов, модифицированного крахмала, прежелатинизированного крахмала, оксипропилированного крахмала, гиалуроната натрия, альгиновой кислоты, солей альгиновой кислоты, каррагенана, хитозана, гуаровой камеди, пектина и ксантановой камеди.

28. Лекарственная форма, указанная в п.25, согласно которому минимум одно вещество для замедления матрицы выбирается из неполимерного материала с точкой плавления выше 37°C, предпочтительно диапазон температуры плавления составляет 40-100°C.

29. Лекарственная форма, указанная в п.28, согласно которому минимум одно вещество для замедления матрицы является гидрофобным и выбирается предпочтительно из группы жиров, липидов, парафинов, жирных спиртов, жирных кислот, простых эфиров жирного спирта и сложных эфиров жирных кислот.

30. Лекарственная форма в п.29, согласно которому указанное вещество для замедления матрицы выбирается из группы, состоящей из одноатомных спиртов C₈-C₃₀, моноглицеридов, диглицеридов, триглицеридов, глицериновых сложных эфиров, гидрогенизированного касторового масла, бегената глицерина, гидрогенизированного соевого масла, макроглицеридов лауроила, стеариловых макроглицеридов, глицерил пальмитостеарата, цетилпальмитата, сложных глицериновых эфиров жирных кислот и цетилового спирта.

31. Лекарственная форма, указанная в п.25, согласно которому минимум одно вещество для замедления матрицы является инертным полимером, выбираемым из группы акриловых смол, производных целлюлозы, производных винилацетата и нерастворимых в воде сложных полиэфиров.

32. Лекарственная форма, указанная в п.31, согласно которому минимум одно вещество для замедления выбирается из группы, состоящей из поливинилацетата, этилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, шеллака, производных полиметакриловой кислоты, сополимера типа А метакриловой кислоты, сополимера типа В метакриловой кислоты, сополимера типа С метакриловой кислоты, аммонийно-метакрилатного сополимера типа А, аммонийно-метакрилатного сополимера типа В, нейтрального этилметилметакрилатного сополимера и основного бутилметакрилатного сополимера.

33. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов, приведенных выше, согласно которым она включает минимум одно вещество для замедления матрицы в общем объеме минимум 2,5 мас.%, предпочтительно минимум 5 мас.%, еще предпочтительней 10 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы.

34. Лекарственная форма, указанная в п.33, согласно которому вещество для замедления матрицы выбирается из группы гидроксипропилметилцеллюлоз, полиэтиленгликолей, этилцеллюлоз, триглицеридов, бегената глицерина, поливинилацетатов, сополимера типа В метакриловой кислоты и нейтральной метакриловой кислоты в общем объеме 10-30 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы.

35. Твердая лекарственная форма лакозамида с контролируемым высвобождением для приема перорально, которая содержит:

- (a) лакозамид в объеме 20-95 мас.%;
- (b) минимум одно вещество для замедления матрицы в объеме 5-80 мас.% и по желанию
- (c) одно или несколько вспомогательных веществ в общем объеме до 75 мас.%, выбираемых из группы наполнителей, разбавителей, связующих и смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для производства и/или модификаторов вязкости, и/или
- (d) нефункциональную пленочную оболочку в объеме максимум 30 мас.%.

36. Лекарственная форма, указанная в п.35, согласно которому она является таблеткой и содержит лакозамид в объеме 70-95 мас.%, вещество для замедления матрицы в объеме 5-30 мас.%, наполнитель и/или разбавитель в объеме 0-25 мас.%, связующее вещество в объеме 0-15 мас.%, смазывающее вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-10 мас.% и нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-10 мас.%; все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

37. Лекарственная форма, указанная в любом из пунктов с 1 по 34, согласно которым она является таблеткой и содержит лакозамид в объеме 1-80 мас.%, вещество для замедления матрицы в объеме 5-80 мас.%, наполнитель и/или разбавитель в объеме 0-80 мас.%, связующее вещество в объеме 0-80 мас.%, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-80 мас.% и нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-30 мас.%; все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

38. Лекарственная форма, указанная в п.37, содержит лакозамид в объеме 30-60 мас.%, вещество для замедления матрицы в объеме 5-30 мас.%, наполнитель в объеме 20-50 мас.%, связующее вещество в объеме 10-50 мас.%, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в объеме 0-20 мас.% и нефункциональную пленочную оболочку в объеме 0-5 мас.%; все значения указаны по отношению к общему весу лекарственной формы.

39. Твердая лекарственная форма лакозамида с контролируемым высвобождением для приема перорально, которая содержит:

- (a) матрицу с лакозамидом, и
- (b) минимум один покрывающий слой, контролирующий высвобождение указанной матрицы лакозамида; этот минимум один слой содержит вещество, контролирующее высвобождение.

40. Лекарственная форма, указанная в п.39, согласно которому матрица, содержащая лакозамид, содержит минимум одно вспомогательное вещество.

41. Лекарственная форма, указанная в п.39 или 40, согласно которым матрица, содержащая лакозамид, является

- (i) матрицей с немедленным высвобождением или
- (ii) матрицей с модифицированным высвобождением, содержащей минимум одно вещество, контролирующее высвобождение.

42. Лекарственная форма, указанная в п.41, согласно которому вещество, контролирующее высвобождение в (ii), выбирается из группы веществ, замедляющих матрицу, которые перечислены в любом из пп.26-34.

43. Лекарственная форма, указанная в любом из пп.39-42, согласно которым слой, контролирующий высвобождение, содержит минимум один полимер, который выбирается из группы акриловых смол, производных целлюлозы, производных винилацетата, предпочтительно выбирается из группы поливинилпирролидона, поливинилацетата, этилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, шеллака, сополимера типа А метакриловой кислоты, сополимера типа В метакриловой кислоты, сополимера типа С метакриловой кислоты, аммонийно-метакрилатного сополимера типа А, аммонийно-метакрилатного сополимера типа В, нейтрального этилметилметакрилатного сополимера и основного бутилметакрилатного сополимера.

44. Лекарственная форма, указанная в любом из пп.39-43, согласно которым слой, контролирующий высвобождение, входит в состав в объеме 1-60 мас.%, предпочтительно в объеме 5-45 мас.% и еще предпочтительней в объеме 5-35 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы.

45. Лекарственная форма, указанная в любом из пп.39-42, согласно которым слой, контролирующий высвобождение, содержит полимер из группы этилцеллюлоз, поливинилацетатов, сополимера типа В метакриловой кислоты и нейтрального этилакрилатного метилметакрилатного сополимера в общем объеме 5-35 мас.% по отношению к общему весу лекарственной формы.

46. Лекарственная форма, указанная в п.45, согласно которому слой, контролирующий высвобождение, содержит минимум одно вспомогательное вещество из группы связующих веществ, порообразующих веществ, антиадгезивов, антивспенивающих веществ, ароматизаторов, пигментов, красителей и вспомогательных веществ для производства, в частности, пластификаторов, эмульгаторов или стабилизаторов.

47. Лекарственная форма, указанная в любом из пп.39-46, согласно которым промежуточный слой находится между матрицей, содержащей лакозамид, и слоем, контролирующим высвобождение.

48. Лекарственная форма, указанная в любом из пп.39-47, согласно которым слой, контролирующий высвобождение, покрыт завершающим внешним слоем.

49. Лекарственная форма, указанная в любом из пп.39-48, содержит лакозамид в объеме 1-95 мас.%, наполнитель и/или разбавитель в объеме 0-80 мас.%, связующее вещество в объеме 0-80 мас.% и слой, контролирующий высвобождение, в объеме 1-60 мас.%.

50. Лекарственная форма, указанная в п.49, содержит лакозамид в объеме 50-95 мас.%, наполнитель и/или разбавитель в объеме 0-30 мас.%, связующее вещество в объеме 0-15 мас.% и слой, контролирующий высвобождение, в объеме 5-35 мас.%.

51. Лекарственная форма, указанная в п.48, спрессована в таблетку с многократными единицами дозирования или в таблетку с многократными единицами дозирования, покрытую пленочной оболочкой, с добавлением наполнителя и/или разбавителя в объеме 20-80 мас.%, связующего вещества в объеме 0-80 мас.%, смазывающего вещества, способствующего скольжению, и/или модификатора вязкости в объеме 0-80 мас.% и нефункциональной пленочной оболочки в объеме 0-30 мас.%.

52. Лекарственная форма, указанная в любом из предшествующих пунктов, согласно которым она является единицей однократного дозирования.

53. Лекарственная форма, указанная в любом из пп.1-50, согласно которым она является многократной единицей дозирования, содержащей микросферы, мини-таблетки или гранулы, по желанию упакованные в пакетики или капсулы, или же спрессованные в таблетки с многократными единицами дозирования.

54. Лекарственная форма, указанная в п.53, согласно которому максимальный размер отдельных частиц, микросфер, минитаблеток или гранул не превышает 3 мм, предпочтительно 0,1-2,5 мм.

55. Лекарственная форма, указанная в любом из предшествующих пунктов, согласно которым высвобождение лакозамида *in vitro* не зависит от уровня pH.

56. Способ изготовления твердой лекарственной формы, содержащей матрицу лакозамида с контролируемым высвобождением, согласно которым упомянутый способ предполагает следующие действия:

(a) смешивание соответствующих объемов лакозамида, вещества для замедления матрицы, возможно, связующего вещества, предпочтительно в водном растворе;

(b) грануляция смеси, полученной на этапе (a), предпочтительно способом влажной грануляции;

(c) добавление в матрицу остальных вспомогательных веществ и смешивание с гранулами, полученными на этапе (b);

(d) прессование смеси, полученной на этапе (c), для производства таблеток; и

(e) в некоторых случаях нанесение оболочки на таблетки, полученные на этапе (d).

57. Способ профилактики, частичного снятия симптомов и/или лечения заболевания центральной нервной системы, предусматривающий прием любой лекарственной формы, приведенной в пп.1-55.

58. Способ, указанный в п.57, согласно которому болезнь выбирается из боли, эпилепсии, нарушений, связанных с эпилептическими припадками, эссенциального тремора, биполярного расстройства, шизофрении, синдрома навязчивых состояний, дискинезии или расстройств, связанных с чрезмерной возбудимостью.

59. Способ, указанный в п.57, согласно которому болезнь выбирается из эпилепсии, нарушений, связанных с эпилептическими припадками, эссенциального тремора и биполярного расстройства.

60. Способ в п.57 предназначен для профилактики эпилептических припадков и/или лечения эпилепсии.

61. Способ в п.57, согласно которому частота побочных эффектов снижена по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением, содержащей такое же количество лакозамида и высвобождающей свыше 80% лакозамида в первые 30 мин при условии измерения в соответствии со способом USP (издание 24), способ <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

62. Способ в п.60, согласно которому частота припадков снижается по сравнению с частотой припадков, достигаемой назначением лекарственной формы с немедленным высвобождением, содержащей такое же количество лакозамида и высвобождающей свыше 80% лакозамида в первые 30 мин при условии измерения в соответствии со способом USP (издание 24), способ <711>, аппарат растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

63. Способ в п.60 для профилактики эпилептических припадков и/или лечения эпилепсии путем перорального приема лекарственного препарата один раз в сутки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная твердая лекарственная форма с контролируемым высвобождением лакозамида для профилактики, облегчения и/или лечения заболевания, выбранного из эпилепсии, эпилептических припадков и состояний, связанных с эпилептическими припадками, причем лекарственная форма содержит матрицу, содержащую лакозамид и по меньшей мере одно вещество для замедления высвобождения лакозамида, где:

(a) от 8,5 до 41 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 1 ч;

(b) от 15 до 64 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 2 ч; и/или

(c) от 28 до 88 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 4 ч, когда высвобождение лакозамида *in vitro* измеряют в соответствии со способом USP (серия 24) <711>, устройство растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин,

где по меньшей мере одно вещество для замедления высвобождения лакозамида присутствует в количестве от 5 до 30 мас.% и выбрано из:

i) производного целлюлозы, имеющего вязкость от 2000 до 200000 мПа·с, в 2 мас.%, водном растворе при 20°C, при измерении с использованием капиллярной вязкости Ubbelohde;

ii) полиэтиленгликоля, имеющего вязкость в 1% водном растворе при 25°C в пределах от 1,000 до 50000 мПа·с.

2. Лекарственная форма по п.1, где производное целлюлозы имеет вязкость от 10000 до 150000 мПа·с в 2 мас.%, водном растворе при 20°C, при измерении с использованием капиллярной вязкости Ub-belohde и полиэтиленгликоль имеет вязкость в 1% водном растворе при 25°C в пределах от 1500 до 20000 мПа·с.

3. Лекарственная форма по п.1, где производное целлюлозы выбрано из группы гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) и полиэтиленгликолей.

4. Лекарственная форма по п.1, где производное целлюлозы выбрано из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ).

5. Лекарственная форма по п.1, где:

(а) от 9,5 до 26 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 1 ч;

(б) от 18 до 45 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 2 ч; и/или

(с) от 33 до 70 мас.% лакозамида по отношению к общему содержанию лакозамида в лекарственной форме высвобождается на протяжении 4 ч, когда высвобождение лакозамида *in vitro* измеряют в соответствии со способом USP (серия 24) <711>, устройство растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

6. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где лакозамид присутствует в количестве 20-95 мас.%, предпочтительно в количестве 30-50 мас.%, по отношению к общей массе лекарственной формы.

7. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где однократная доза содержит от 200 до 800 мг лакозамида.

8. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов для приема один раз в сутки с интервалом введения 24 ч.

9. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где лакозамид высвобождается из композиции с постоянной скоростью растворения K_{diss} от 0,1/ч до 0,3/ч, при измерении высвобождения лакозамида *in vitro* в соответствии со способом USP (серия 24) <711>, устройство растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 50 об/мин.

10. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где время после введения до достижения максимальной равновесной концентрации лакозамида в плазме после повторного приема один раз в сутки $T_{max,ss}$ составляет 4-10 ч, предпочтительно 5-9 ч.

11. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где композиция составлена для обеспечения плато концентрации в равновесном состоянии в отношении колебаний между максимальной и минимальной концентрациями (КММ) менее чем 55%, где КММ представляет собой $(C_{max,ss} - C_{min,ss})/AUC/\tau_{au}$.

12. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, выбранная из таблеток с функциональной оболочкой, таблеток с нефункциональной оболочкой, капсул, мини-таблеток, микросфер и гранул.

13. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где лекарственная форма содержит:

(а) лакозамид в количестве 20-95 мас.%;

(б) по меньшей мере одно указанное вещество для замедления высвобождения лакозамида в общем количестве 5-50 мас.%; и, необязательно

(с) один или несколько эксципиентов в общем количестве вплоть до 75 мас.%, выбранных из группы наполнителей, разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для производства и/или модификаторов вязкости; и

(d) нефункциональную пленочную оболочку в количестве вплоть до 30 мас.%, причем все количества приведены по отношению к общей массе лекарственной формы.

14. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая:

а) лакозамид в количестве 30-60 мас.%;

б) вещество для замедления высвобождения лакозамида в количестве 5-30 мас.%;

с) наполнитель в количестве 20-55 мас.%;

д) связующее вещество в количестве 10-50 мас.%;

е) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в количестве 0-20 мас.%; и

ф) нефункциональное пленочное покрытие в количестве 0-5 мас.%,

причем все количества приведены по отношению к общей массе лекарственной формы.

15. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов в виде таблетки, содержащая:

(а) лакозамид в количестве 30-50 мас.%;

(б) вещество для замедления высвобождения лакозамида в количестве 5-25 мас.%, где вещество для замедления высвобождения лакозамида выбрано из группы гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы

или гидроксипропилцеллюлозы (НРС), и гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) и ее смеси, все, имеют вязкость от 5000 до 150000 мПа·с в 2 мас.% водном растворе при 20°C при измерении с использованием капиллярной вязкости Ubbelohde;

(с) наполнитель и/или разбавитель в количестве 15-30 мас.%, где предпочтительно наполнитель и/или разбавитель выбраны из микрокристаллической целлюлозы и силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

(d) связующее вещество в количестве 15-40 мас.%, где связующее вещество предпочтительно выбранное из микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, а также их смесей, все такие связующие вещества, являются предпочтительно нерастворимыми в воде или имеющими вязкость менее чем 2000 мПа·с в 2% по массе водном растворе при 20°C при измерении с использованием капиллярной вязкости Ubbelohde;

(е) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в количестве 0-5 мас.%; и

(f) нефункциональное пленочное покрытие в количестве 0-5 мас.%,

причем все количества приведены по отношению к общей массе состава.

16. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов в виде таблетки, включающей:

а) лактозамид в количестве от 35 до 45 мас.%;

б) вещество для замедления высвобождения лактозамида в количестве от 8 до 20 мас.%, где вещество для замедления высвобождения лактозамида представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), имеющую вязкость от 5000 до 50000 мПа·с в 2 мас.% водном растворе при 20°C при измерении с использованием капиллярной вязкости Ubbelohde;

с) наполнитель и/или разбавитель в количестве от 15 до 30 мас.%, где наполнитель и/или разбавитель представляют собой предпочтительно силикатированную микрокристаллическую целлюлозу;

d) связующее вещество в количестве от 18 до 28 мас.%, где связующее вещество представляет собой предпочтительно смесь:

d1) от 8 до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы или силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

d2) от 0 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;

d3) от 5 до 15 мас.%, предпочтительно от 8 до 12 мас.%, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, и такие связующие вещества предпочтительно являются или нерастворимыми в воде или имеющими вязкость менее чем 2000 мПа·с в 2% по массе водном растворе при 20°C при измерении с использованием капиллярной вязкости Ubbelohde;

е) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в количестве от 0 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.%, где смазывающее вещество может быть стеаратом магния; и

ф) нефункциональное пленочное покрытие в количестве от 0 до 5 мас.%,

причем все количества приведены по отношению к общей массе состава.

17. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов в виде таблетки, содержащей:

а) лактозамид в количестве от 30 до 60 мас.%;

б) вещество для замедления высвобождения лактозамида в количестве от 8 до 20 мас.%, где вещество для замедления высвобождения лактозамида представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), имеющую вязкость от 5000 до 50000 мПа·с в 2 мас.% водном растворе при 20°C при измерении с использованием капиллярной вязкости Ubbelohde, предпочтительно Methocel® K15Mat;

с) по меньшей мере один наполнитель и/или разбавитель в количестве от 10 до 40 мас.%;

d) по меньшей мере одно связующее вещество в количестве от 10 до 40 мас.%;

е) смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и/или модификатор вязкости в количестве от 0 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 5 мас.%; и

ф) нефункциональное пленочное покрытие в количестве от 0 до 5 мас.%,

причем все количества приведены по отношению к общей массе состава.

18. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, предпочтительно в виде таблетки, содержащей:

а) лактозамид в количестве от 20 до 60 мас.%;

б) вещество для замедления высвобождения лактозамида в количестве от 6 до 25 мас.%, где указанное вещество для замедления высвобождения лактозамида представляет собой предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), имеющую вязкость от 5000 до 50000 мПа·с в 2 мас.% водном растворе при 20°C, измеренную с использованием капиллярной вязкости Ubbelohde, такую как Methocel® K15M; и

(с) по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из:

(c1) наполнители и/или разбавители предпочтительно в количестве от 10 до 40 мас.%;

(с2) связующие вещества предпочтительно в количестве от 10 до 40 мас.%;

(с3) смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, или модификаторы вязкости предпочтительно в количестве от 0 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 5 мас.% или от 0,5 до 2 мас.%; и

(с4) нефункциональное пленочное покрытие, предпочтительно в количестве от 0 до 5 мас.%,

причем все количества приведены по отношению к общей массе состава и где таблетка имеет размер по меньшей мере 8 мм.

19. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где указанная лекарственная форма находится в форме единичной дозировки или представляет собой многократную дозированную единицу, включающую гранулы, мини-таблетки или гранулы, которые необязательно упакованы в саше или капсулы или спрессованы с получением множества единичных таблеток.

20. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где высвобождение лакозамида *in vitro* является независимым от pH.

21. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, где частота побочных эффектов снижается по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением, содержащей такое же количество лакозамида, и высвобождение составляет более чем 80% лакозамида в течение 30 мин, когда измеряют в соответствии со способом USP (серия 24) <711>, устройство растворения 2, в 900 мл 0,1н. HCl при 75 об/мин.

